

MORBUS CROHN

Verlauf und Prognose

von

Horst Zeitler

aus

Welden

1972

1973 # 3

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

MORBUS CROHN

Verlauf und Prognose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Horst Zeitler

aus

Welden

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

MORBUS CROHN

Verlauf und Prognose

Langgültige Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen-Nürnberg

eingereicht von



10011101

Dekan: Prof. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 26.9.1972

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Herrn Prof. Dr. med. Demling danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Classen gilt
mein besonderer Dank für die wertvolle
Unterstützung bei der Erstellung dieser
Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Methoden</u>	3
Erhebung katamnestischer Angaben	3
Bestimmung des Beobachtungszeitraumes	3
Diagnosestellung	5
Statistische Methoden	5
III. <u>Allgemeine Analyse des Patientengutes</u>	8
Anzahl der Patienten	8
Alters-und Geschlechtsverteilung	9
Lokalisation des Befalls	10
Familiäre Häufung	12
Soziologische Aspekte	13
IV. <u>Verlauf</u>	14
Erstsymptome	14
Attacken-und Remissionsjahre	16
Operationen	20
Rezidivquote nach Resektion	28
Mortalität/Letalität	43
Komplikationen	46
Ätiologische Gesichtspunkte	52
V. <u>Zusammenfassung</u>	54
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	56

I. Einleitung:

38 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung durch CROHN,GINZBURG und OPPENHEIMER ist die Enteritis regionalis immer noch ein Krankheitsbild voller Rätsel. Die Kenntnisse über die Ätiologie sind gering, die Theorien über die Pathogenese widersprüchlich und die Meinungen über den Erfolg der verschiedenen therapeutischen Methoden geteilt. Über letzteres, und damit über Verlauf und Prognose können am besten Statistiken mit großen Fallzahlen und langen Beobachtungszeiträumen Aufschluß geben. In den zahlreichen anglo-amerikanischen Arbeiten wird oft ein imponierend großes Krankengut vorgelegt. In Deutschland erschienen erst in den letzten Jahren einzelne, auf eigenen Beobachtungen beruhende Statistiken, deren Fallzahlen allerdings noch sehr gering waren (Tabelle 1).

Tab.1 : In der BRD publizierte Statistiken über Morbus Crohn bis Juni 1970.

Jahr	Autor	Zahl der Fälle
1962	Stelzner	29
1962	Reifferscheid et al.	19
1963	Gross	16
1964	Berning et al.	18
1964	Schmitz-Dräger	12
1965	Classen et al.	11
1965	Sell	33
1966	Mörl	53
1966	Strohmenger et al.	11
1967	Grözinger et al.	34
1968	Buse et al.	26
1968	Kümmerle et al.	46
1969	Widmaier et al.	32

Mit der wachsenden eigenen Erfahrung ist vieles, das Verlauf und Prognose der Erkrankung betrifft klarer geworden. Subtile statistische Methoden machen es heute möglich, exakte Aussagen über den Verlauf einer Erkrankung und das Ergebnis therapeutischer Maßnahmen zu machen. Eine dieser Methoden besteht in der Verwendung von "Patientenjahren", einem Konzept, das schon 1966 von WATTS zur Beurteilung der Prognose der Colitis ulcerosa verwendet wurde (123). Ebenso wertvoll ist die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ereignis (z.B. Rezidiv) zu einem gegebenen Zeitpunkt eintritt, mit Hilfe versicherungsmathematischer Verfahren. Unter Zuhilfenahme beider Konzeptionen haben wir die Unterlagen aller Patienten mit Morbus Crohn der Medizinischen und Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg der letzten 14 Jahre ausgewertet.

Tab. I: In der Zeit vom 1.1.1967 bis 31.12.1980 wurden 100 Patienten mit Morbus Crohn in der Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg behandelt.

Jahr	Anzahl	Anteil der Fälle
1967	10	10%
1968	12	12%
1969	15	15%
1970	18	18%
1971	20	20%
1972	22	22%
1973	25	25%
1974	28	28%
1975	30	30%
1976	32	32%
1977	35	35%
1978	38	38%
1979	40	40%
1980	42	42%

II. Methoden

Erhebung katamnestischer Angaben: Das Krankengut der Medizinischen und der Chirurgischen Universitätsklinik aus der Zeit vom 1.1.1956 bis 30.6.1970 wurde auf das Vorkommen der Diagnose Morbus Crohn durchgesehen. Dabei fanden sich 80 Patienten, deren Krankengeschichten wir unter verschiedenen Aspekten auswerteten. Alle 65 noch lebenden Patienten erhielten Fragebogen, die in 4 Fällen jedoch nicht beantwortet wurden. Teilweise konnten die Kranken auch persönlich interviewt werden. Um einen möglichst lückenlosen Überblick über den gesamten Krankheitsverlauf jedes einzelnen Patienten bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zu erhalten, wurden außerdem alle vor- und nachbehandelnden Ärzte um Auskunft ersucht, und die Krankenhäuser, in denen sich die Patienten im Verlauf ihrer Krankheit aufgehalten hatten, um zeitweise Überlassung der Krankenblätter gebeten. Todesursachen entnahmen wir den Sektionsbefunden und Krankengeschichten oder erfragten sie bei den zuständigen Behörden.

Bestimmung des Beobachtungszeitraumes: Aufgrund dieser Unterlagen waren wir imstande, bei jedem einzelnen Patienten den Zeitpunkt der ersten typischen Symptome genau festzustellen. Diesen Zeitpunkt setzten wir gleich mit dem Beginn der Enteritis regionalis und dem ersten Tag des Beobachtungsjahres 1 dieses Patienten. Das Ende des Beobachtungszeitraumes jedes einzelnen Patienten wurde entweder durch seinen Todestag, den Tag an dem wir ihn aus den Augen verloren (bei den Fällen, von denen uns kein ausgefüllter Fragebogen vorlag) oder durch den 30.6.1970, an dem wir unsere Untersuchung abschlossen, festgelegt. Über das gesundheitliche Befinden des Kranken und das Stadium der Enteritis regionalis in jedem einzelnen Beobachtungsjahr gaben uns unsere gesamten Unterlagen Aufschluß. 57,5 % unserer Patienten wurden über 5 Jahre lang, 27,5 % 10 Jahre lang, 13,7 % über 15 Jahre lang, 5,0 % über 20 Jahre lang und ein Patient sogar 27 Jahre lang beobachtet. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 7,7 Jahren (Tabelle 2).

Tab. 2: Dauer des Beobachtungszeitraumes

Beginn des Beob- achtungsjahres	Zahl der Patienten	% der Patienten, die zu Beginn der Beobachtung vorhanden waren
1.	80	100,0
2.	77	96,2
3.	66	82,5
4.	63	78,7
5.	56	70,0
6.	46	57,5
7.	42	52,5
8.	34	42,5
9.	30	37,5
10.	25	31,2
11.	22	27,5
12.	21	26,2
13.	18	22,5
14.	17	21,2
15.	14	17,5
16.	11	13,7
17.	8	10,0
18.	5	6,2
19.	4	5,0
20.	4	5,0
21.	4	5,0
22.	4	5,0
23.	4	5,0
24.	3	3,7
25.	2	2,5
26.	2	2,5
27.	2	2,5
28.	1	1,2

Diagnosestellung: Die endgültige Diagnose Morbus Crohn wurde in 29 Fällen im 1. Krankheitsjahr gestellt, in 35 Fällen bis zum Ende des 5. Jahres, in 6 Fällen bis zum Ende des 10. Jahres, in 9 Fällen bis zum Ende des 20. Jahres und bei einem Patienten erst nach 23 Jahren. Als häufigste Fehldiagnosen waren zu finden Colitis ulcerosa, Darmtuberkulose, maligner Tumor, akute bzw. chronische Appendizitis und Gastroenteritis. Es können also bei diesem Krankheitsbild noch immer erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten. Durch histologische Untersuchung von Gewebe, das während der Operation entnommen worden war, konnte die Diagnose in 48 Fällen verifiziert werden, durch histologische Untersuchung von Rektum - bzw. Sigmabiopsiestückchen in 4 Fällen. Bei einem Operationspräparat konnte nicht das typische histologische Bild gefunden werden. Die charakteristischen makroskopischen Veränderungen, zusammen mit dem klinischen Verlauf wurden aber als beweisend angesehen. 12 mal wurde die Krankheit aufgrund der röntgenologisch sichtbaren, typischen Darmwandveränderungen diagnostiziert, 10 mal makroskopisch während einer Laparatomie. Bei 4 Patienten erfolgte die Sicherung der Diagnose erst in tabula.

Statistische Methoden: Wie bereits erwähnt, versuchten wir mit zwei verschiedenen Methoden den Verlauf und die Prognose der Erkrankung zu untersuchen.

1. Wir verwendeten das Konzept der "Patientenjahre". Mit dem Beginn der ersten gastrointestinalen Beschwerden fängt für jeden Patienten sein erstes Krankheitsjahr an. Ein Patientenjahr ist gleich dem vollständigen Krankheitsjahr eines Patienten. Die Summe aller Krankheitsjahre jedes einzelnen Patienten entspricht der Gesamtheit aller Patientenjahre. Mit dem Ende des Beobachtungszeitraumes eines Patienten hört dieser auf, zur Gesamtheit aller Patientenjahre beizutragen. Der Begriff des Patientenjahres bietet zwei Vorteile. Erstens vergrößert er das für die Untersuchung zur Verfügung stehende Material wesentlich - ein Patient, der 10 Jahre lang beobachtet wurde, steuert ja auch 10 Patienten-

jahre bei - und zweitens erlaubt der Begriff exakte Aussagen über den Krankheitsverlauf in jedem einzelnen Krankheitsjahr zu machen, wenn man jedes Patientenjahr entweder als Attackenjahr (falls im Laufe dieses Jahres zu irgend_ einem Zeitpunkt gastrointestinale Beschwerden vorhanden waren) oder als Remissionsjahr klassifiziert (falls der Patient im Verlauf des ganzen Jahres beschwerdefrei war). Dieses Konzept wurde schon 1956 bei prognostischen Aussagen über die Colitis ulcerosa verwandt. 1966 machten WATTS et al. in ihrer Arbeit über die Langzeitprognose der Colitis ulcerosa wieder davon Gebrauch (123).

2. Weiterhin verwendeten wir eine versicherungsmathematische Methode um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Es wird dabei folgendermaßen vorgegangen: Man berechnet die Wahrscheinlichkeit, mit der das jeweilige Ereignis (z.B. Operation) in jedem einzelnen Beobachtungsjahr eintritt. Diese Ereigniswahrscheinlichkeit bezieht man am Ende des ersten Beobachtungsjahres auf eine beliebige, konstante Patientenzahl (z.B. 1000), die man zu Beginn der Untersuchung als gegeben annimmt. Am Ende jedes folgenden Beobachtungsjahres wird dann auf den bis in das Vorjahr verbliebenen Rest der gewählten Patientenzahl, bei dem das Ereignis noch nicht eingetreten ist, bezogen. Nun kann man durch Kumulation für jeden beliebigen Beobachtungszeitpunkt feststellen, bei wieviel Prozent der ursprünglich gewählten Konstanten das Ereignis bereits eingetreten ist (z.B. wieviele von den 1000 anfangs vorhandenen Patienten am Ende des n. Beobachtungsjahres schon eine Operation hinter sich haben). Diese kumulative Berechnung hat den großen Vorzug, daß sich alle Angaben darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis bis zu einem beliebigen Beobachtungszeitpunkt eintritt, auf das zu Beginn der Untersuchung vorhandene Patientenkollektiv beziehen, unabhängig davon wieviele Patienten man im Beobachtungszeitraum aus den Augen verliert. Patienten, die während eines Jahres aus der Untersuchung ausschieden,

wurden so behandelt, als ob sie in diesem Jahr 6 Monate von uns erfaßt gewesen wären. Da ein Teil der Patienten länger als ein halbes Jahr, ein anderer Teil weniger lang beobachtet wurde, darf diese Vereinfachung vorgenommen werden. Diese kumulative Wahrscheinlichkeitsrechnung wurde von LENNARD - JONES bereits 1967 zur Berechnung der Rezidivquote nach Resektion bei regionaler Ileitis angewandt (72). Ein Beispiel für die praktische Durchführung der Methode zeigt Tabelle 21.

III. Allgemeine Analyse des Patientengutes.

Anzahl der Patienten: Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Klinikaufnahmen wegen Morbus Crohn pro 10000 Einweisungen in beiden Kliniken. Sowohl in der Medizinischen als auch in der Chirurgischen Universitätsklinik sieht man eine laufende Zunahme der Zahl der Morbus-Crohn-Patienten seit 1956. Von 1960 - 1963 kamen in beiden Kliniken über sechsmal soviele Crohn-Patienten zur stationären Aufnahme als in den vorhergehenden 4 Jahren. Wiederum doppelt so groß war dann die Zahl der behandelten Patienten in der Zeit von 1964 - 1967. In die letzten 2,5 Jahre schließlich fielen 42 % aller Crohn-Aufnahmen.

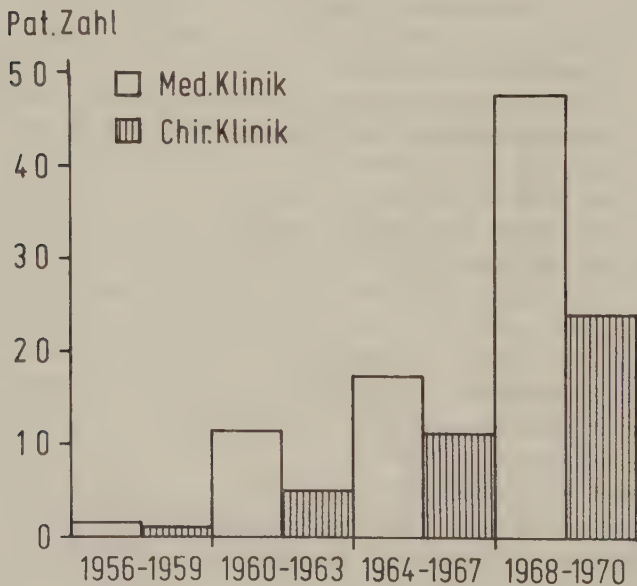


Abb. 1: Aufnahmen von Morbus-Crohn-Patienten in der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg pro 10 000 Klinik-einweisungen.

Von einem solchen Zuwachs wurde in Deutschland schon von KÜMMERLE, GRÖZINGER, WIDMAIER und HEINKEL sowie anderen Autoren berichtet (69,42,124). Aber auch in anderen Ländern ist eine steigende Tendenz zu erkennen. In Norwegen kamen 1956 - 1959 auf 1 000 000 Einwohner der Bevölkerung 1,7 an Morbus Crohn erkrankte Personen. 1960 - 1963 stieg diese Zahl schon auf 3,4 pro 1 000 000 (39). Für Schweden errechnete man 1956 - 1961 1,7 Crohn-Patienten pro 100 000 Einwohner, in den folgenden 6 Jahren 3,1 pro 100 000 Einwohner. Auch hier war die Häufigkeitszunahme in den letzten Jahren besonders ausgeprägt (95). YAMASE berichtet von einer lang-samen Zunahme der Enteritis regionalis in Japan, wo die Krankheit seltener als in westlichen Ländern auftritt (127). Nach übereinstimmenden Angaben von VAN PATTER, CROHN und COOKE wird die regionale Ileitis auch in den anglo-amerikanischen Ländern immer häufiger (97,27,23). Entspricht nun diese Zunahme der Mitteilungen im Schrifttum einer tatsächlichen Zunahme der Erkrankung? KÜMMERLE erachtet dies angesichts der besseren diagnostischen Verfahren als unwahrscheinlich (69). NORLEN et al. halten dagegen aufgrund der epidemiologischen Studien in Skandinavien eine tatsächliche Zunahme der Crohnschen Erkrankung für möglich (95).

Alters - und Geschlechtsverteilung: Unser Krankengut ist zu 52,5 % aus Männern, zu 47,5 % aus Frauen zusammengesetzt. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung bei Erstmanifestation der Erkrankung nach Geschlecht getrennt. Man erkennt deutlich eine Bevorzugung des 2., 3. und 4. Lebensjahrzehnts. Tatsächlich liegen 73,7 % in diesem Bereich. 25 % der Patienten erkrankten jenseits des 40. Lebensjahres erstmals, und nur 1,2 % vor dem 10. Lebensjahr. Unser jüngster Patient bei Erstmanifestation der Krankheit war 8 Jahre, der älteste 74 Jahre alt. Das mittlere Alter zu Krankheitsbeginn lag bei 31,5 Jahren. In zahlreichen Publikationen finden sich ziemlich gleichlautende Aussagen. Bei 1613, aus der Weltliteratur zusammengestellten Fällen errechnete BERNING ein Durchschnittsalter von 27,9 und eine Erstmanifestationsquote von 81 % zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr (12). Die Angaben über die Geschlechtsverteilung

differieren etwas. Während die Engländer COOKE , POLLOCK und SCHOFIELD ein leichtes Überwiegen der Frauen fanden (23,104), zeigen die größeren amerikanischen und mitteleuropäischen Statistiken ein geringes Übergewicht zugunsten der Männer.

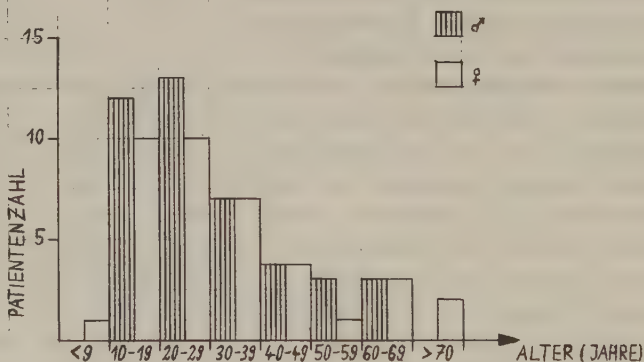


Abb. 2: Altersverteilung der Morbus Crohn - Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung, nach Geschlecht getrennt.

Lokalisation des Befalles: Die regionale Enteritis wurde ursprünglich als eine Erkrankung des terminalen Ileums beschrieben. Diese Auffassung wurde allmählich verlassen, und man weiß heute, daß diese Krankheit den gesamten Verdauungstrakt von Ösophagus bis Anus befallen kann. Ein Morbus Crohn des Ösophagus war bei unseren Kranken nicht zu finden. VOGT-MOYKOPF et al. fanden 1970 im Schrifttum nur 5 Mitteilungen über eine isolierte, auf die Speiseröhre beschränkte Erkrankung und konnten über einen eigenen Fall berichten (121). Bei einem unserer Patienten wurde eine granulomatöse Gastritis,

vorzugsweise im Antrum nachgewiesen. Im Hinblick auf die Anamnese und die Lokalisation des entzündlichen Prozesses, kann es als sicher gelten, daß es sich hier um einen Morbus Crohn des Magens handelt. 1969 sammelte LAW 24 derartige Fälle aus der Literatur (71). Viermal sahen wir in unserem Krankengut einen Duodenalbefall. Davon waren bis 1965 in der internationalen Literatur 43 Fälle bekannt (19). Bei 18 Patienten (22,5 %) lag eine Jejunitis und/oder Ileitis regionalis vor, in 11 Fällen (13,7 %) griff der entzündliche Krankheitsprozeß auf das Caecum über. Das terminale Ileum war in 88,7 % aller Fälle mitbefallen. 44 Patienten (55,0 %) zeigten eine Ileocolitis, 6 Patienten (7,5 %) eine Colitis regionalis. Hierbei war das rechte Hemicolon in etwas stärkerem Maße betroffen. Das Rektum zeigte bei 21 Kranken (26,2 %) Veränderungen im Sinne eines Morbus Crohn. In einem Fall konnte im gesamten Gastrointestinaltrakt nur an der Ampulla recti ein pathologisches Geschehen nachgewiesen werden. Bei 304 Fällen sah COLCOCK eine Jejunitis in 14,5 %, eine Miterkrankung des proximalen Ileums in 27,6 % und des terminalen Ileums in 90,8 % (21). Die Beteiligung des terminalen Ileums liegt allgemein sehr hoch, eine Tatsache, der die Erkrankung ihren ursprünglichen Namen Ileitis terminalis verdankt. Bei JACKSON beträgt sie 44 %, nach BERNING's Zusammenstellungen aus Angaben der Weltliteratur 81,7 % und bei WIDMAYER und HEINKEL 90,5 % (57, 12, 124). Die Angaben über die Miterkrankung des Colons schwanken stark: CROHN 20 %, LENNARD - JONES 38,4 %, BANKS 45 %, WIDMAYER und HEINKEL 72 % (27, 72, 8, 124). FAHRLÄNDER vertrat auf dem Symposium über Enteritis regionalis in Gießen 1969 die Meinung, daß eine Colonbeteiligung keine Seltenheit sondern die Regel sei (68). Eine regionäre Colitis findet sich nach BERNING's Zusammenstellung in 0,43 %, bei SCHOFIELD in 10,2 % und bei WIDMAYER und HEINKEL in 6,2 % der Fälle (12, 104, 124). Bei 11 unserer Patienten war die Appendix in den entzündlichen Prozeß einbezogen. Die histologische Untersuchung ergab jedoch in keinem Fall einen Anhalt für Morbus Crohn. Nach Auffassung von LOCKHART-MUMMERY und MORSON kann der Wurmfortsatz durchaus mitbefallen

werden (75), und COLCOCK gibt dafür eine Häufigkeit von 5,9 % an (21).

Familiäre Häufung: Bei einem unserer Patienten liegt eine ausgesprochene familiäre Belastung vor. Zwei seiner Schwestern leiden an derselben Krankheit und wurden deshalb auch schon operiert. Ferner ist die Schwester des Vaters wahrscheinlich an den Folgen einer ausgedehnten Ileocolitis gestorben. In der Familie eines weiteren Patienten ist ein zweiter Fall von Morbus Crohn nicht auszuschließen. Bei der Schwester die über gastrointestinale Beschwerden klagt, ergab die röntgenologische Untersuchung starken Verdacht auf entzündliche Veränderungen im terminalen Ileum. CROHN fand in 2,5 % von 800 Fällen eine familiäre Häufung, KIRSNER und SPENCER in 10,8 % von 185 Patienten (zit. nach ALMY et al. (3)). Die reine Wahrscheinlichkeitsrechnung läßt aber nur in 0,000004 % aller Fälle eine weitere Enteritis regionalis in der Familie erwarten. Als Ursache eines familiär gehäuften Auftretens wären intrauterine Einflüsse oder natale bzw. postnatale Umweltbedingungen denkbar (3). Häufig wird in der neueren Literatur aber auch diskutiert, daß tatsächlich ein genetischer Mechanismus irgendeiner Art hier eine Rolle spielen müsse. Ein den klassischen Mendelschen Regeln folgender Erbgang oder eine an Geschlechtschromosomen gebundene Vererbung konnte nicht gefunden werden (3). Vielfach wird auf die gehäufte Koinzidenz von Morbus Crohn und Spondylitis, von der man weiß, daß sie autosomal - dominant vererbt wird, hingewiesen. HISLOP et al. fanden in der Literatur 4 Paare von eineiigen Zwillingen mit Enteritis regionalis, denen sie noch einen eigenen Fall zufügen konnten. Bei den einzelnen Paaren bestand eine starke Übereinstimmung in Sitz, Ausdehnung und Verlauf der Erkrankung (56). ALMY und SHERLOCK werfen die Frage auf, ob es vielleicht zwei Formen dieser Krankheit gibt: Eine genetisch bestimmte und eine durch Umweltfaktoren hervorgerufene Form (3).

Soziologische Aspekte: Die Zeit, die ein Morbus Crohn-latient in jedem der ersten 10 Jahre seiner Erkrankung in einer Klinik zubringt, ist auf Abbildung 3 dargestellt. Im ersten Krankheitsjahr sucht jeder Kranke ungefähr zweimal (1,74) ein Krankenhaus auf und wird dort insgesamt zwei Monate lang behandelt. Mit zunehmender Dauer der Enteritis regionalis verringern sich Zahl und Dauer der Klinikaufenthalte. Schon im zweiten Jahr haben beide etwa um die Hälfte gegenüber den ersten zwölf Monaten abgenommen, und im achten Jahr beträgt die Zahl der Aufenthalte (0,36) und ihre Dauer (8,4) nur noch etwa ein Fünftel bzw. ein Siebtel des ursprünglichen Wertes. Auffallenderweise ist um das 10. Krankheitsjahr noch einmal ein Ansteigen beider Werte festzustellen. Ein Durchschnittsbürger sucht, im Vergleich dazu, etwa jedes siebente Jahr ein Krankenhaus auf.

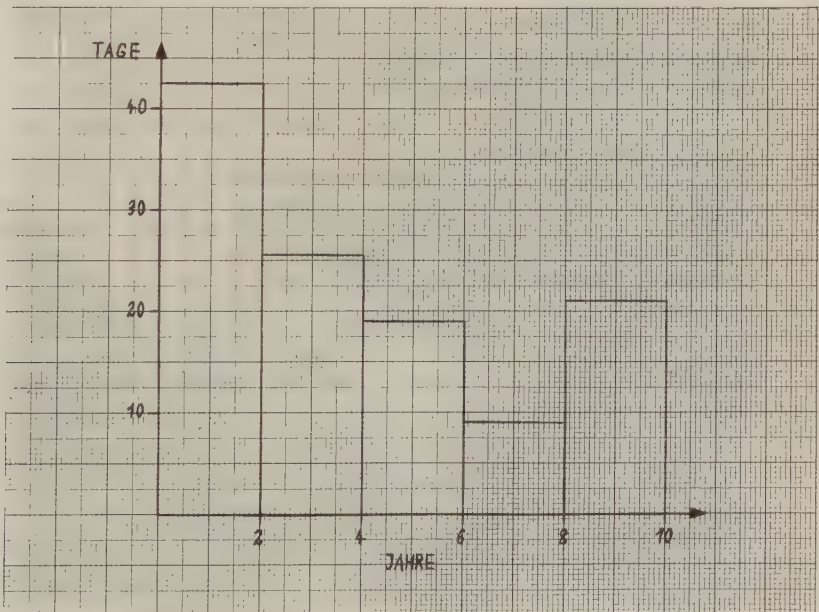


Abb. 3: Zeit des stationären Klinikaufenthaltes pro Patient und Krankheitsjahr in Tagen (Mittelwerte aus jeweils 2 Jahren).

IV. Verlauf

Erstsymptome: Die ersten Beschwerden, über die die Patienten klagten, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Das dominierende Symptom (75,0 %) war der abdominale Schmerz. Dieser wurde, soweit er von den Patienten lokalisiert werden konnte, von 46,8 % im rechten unteren Quadranten angegeben, von 5,0 % periumbilical, von 6,7 % im Epigastrium und von 8,3 % diffus im Abdomen. 36,7 % der Kranken berichteten über eine Exazerbation des Schmerzes nach Nahrungsaufnahme. 18,4 % konnten den Charakter ihrer Schmerzen als krampfartig angeben. Als nächsthäufige Initialsymptome waren Diarrhoen (56,2 %) und Gewichtsverlust (47,5 %) zu finden. Obstipationen im Wechsel mit Diarrhoen traten in 3 Fällen auf. Bei primärem Colonmitbefall waren Tenesmen und blutige und/oder schleimige Stühle anzutreffen. In einem Fall lagen im Initialstadium nur multiple Analfisteln vor, und eine weitere Patientin klagte primär nur über subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und Schwäche.

Tab. 3: Erstsymptome

Symptom	Zahl der Patienten	% aller Patienten
Schmerzen im Abdomen	60	75,0
Diarrhoen	45	56,2
Gewichtsverlust	38	47,5
Übelkeit	26	32,5
Erbrechen	21	26,2
Anorexie	21	26,2
Fieber 37,5 - 40,0 °C	21	26,2
Schleimiger Stuhl	18	22,5
Obstipation	13	16,2
Blut im Stuhl	12	15,0
Tenesmen	9	11,0
Palpabler Tumor	2	2,5
Abgeschlagenheit	2	2,5
Analfisteln	1	1,2
Meteorismus	1	1,2

In den großen amerikanischen Statistiken finden sich als führende Symptome ebenfalls Leibschmerzen (CROHN 99 %, DAFFNER 88 %, van PATTTER 66 %), Diarrhoen (CROHN 99 %, DAFFNER 81 %, van PATTTER 66 %) und Gewichtsverlust (CROHN 26,4 %, DAFFNER 70 %, van PATTTER 62,7 %) (27,28,97). Ein Überwiegen der Schmerzlokalisation im rechten unteren Abdominalquadranten wird auch von VANTRAPPEN (119), ATWELL (5) und anderen Autoren angegeben, BERNING, ARMITAGE und DAFFNER berichten ebenso wie wir, daß das Einsetzen der Schmerzen sehr häufig an die Nahrungsaufnahme gebunden ist (12,6,28).

In 20 % unserer Fälle zeigte die Enteritis regionalis einen ganz akuten Beginn, d.h. die Symptomatik bestand maximal seit fünf Tagen vor Klinikaufnahme. Meist bot sich dabei ein pseudoappendizitisches Bild, das die Indikation zur Laparatomie gab. Bei sechs dieser Patienten kam es nach diesem Eingriff, wobei einmal eine Appendektomie durchgeführt wurde, binnen kurzer Zeit zu apontanen Remissionen. CROHN schätzt die Zahl der rezidivfrei ausheilenden akuten Fälle auf 25 %, HENNING auf 50 %, während ARMITAGE, ATWELL, SALZER, STORRS und HOEKELMAN, sowie STRÖMBECK über eine 100 % ige Ausheilungsquote berichten (zit. nach BUSE (15)). Bei unseren zehn übrigen Fällen besteht die Möglichkeit, daß es sich um latente, primär chronische Prozesse handelte, die anlässlich einer plötzlichen Exacerbation einen akuten Krankheitsbeginn vortäuschten. Noch immer bestehen Zweifel darüber, ob diese akute Erkrankung tatsächlich ein Frühstadium des chronischen Morbus Crohn oder ein selbständiges Krankheitsbild darstellt (15,8,5,45,2.). Auch konnte LAW bei Durchsicht der Literatur kein befriedigendes, allgemeingültiges Kriterium finden um sie abzugrenzen. So ist es verständlich, daß die Angaben über das Vorkommen der akuten Form zwischen 3,4 % (CROHN) und 70 % (YAMASE) schwanken (71,127).

Attacken- und Remissionsjahre: Es ist relativ schwierig eine Methode zu finden, die es erlaubt zuverlässige Aussagen über Verlauf und Prognose der Enteritis regionalis zu machen. Sicherlich bedeutet es eine starke Vereinfachung den Betrachtungen nur die Mortalitätsrate, die Operationshäufigkeit oder die Rezidivquote nach Resektion zugrunde zu legen. Das praeoperative und postoperative Befinden der Patienten bis zum Auftreten des ersten Rezidivs bzw. bis zur nächsten Operation und in den Zeitintervallen zwischen weiteren Krankheitsrückfällen bzw. Operationen wird hierbei vollkommen außer Acht gelassen. Die rein konservativ behandelten Patienten werden ebenfalls nicht berücksichtigt. Da es an einer allgemeingültigen Rezidivdefinition mangelt, zeigen die Ergebnisse dieser Verlaufsbeobachtungen außerdem eine große Schwankungsbreite, ohne daß dabei etwas über die vom Patienten selbst empfundene Schwere der Erkrankung ausgesagt wird. Wir haben deshalb, wie schon erläutert, jedes Krankheitsjahr eines Morbus Crohn-Kranken entweder in die Gruppe der Attackenjahre eingeordnet, wenn er in diesem Jahr einmal, mehrmals oder dauernd über gastrointestinale Beschwerden klagte, oder in die Gruppe der Remissionsjahre, wenn er das ganze Jahr frei von Beschwerden war. Die dabei sich ergebenden Verhältnisse sind auf Abbildung 4 dargestellt. Der Anteil der Attackenjahre fällt von 100 % im ersten Krankheitsjahr auf 41 % bis zum Ende des 6. Jahres. Vom siebten bis zum elften Krankheitsjahr tritt nochmals eine Verschiebung des prozentualen Verhältnisses zugunsten der Attackenjahre ein. Interessanterweise findet dieser "Rückfall" etwa zur gleichen Zeit statt wie die oben erwähnte Wiederzunahme von Zahl und Dauer der Klinikaufenthalte. Die darauffolgende Abnahme der Attackenjahre läuft allmählich einem Grenzwert entgegen, der nicht unterschritten wird. Dies ist durch chronische Fälle mit ihren Spätkomplikationen bedingt, die die weitere Verlaufsprognose nicht zu günstig gestalten.

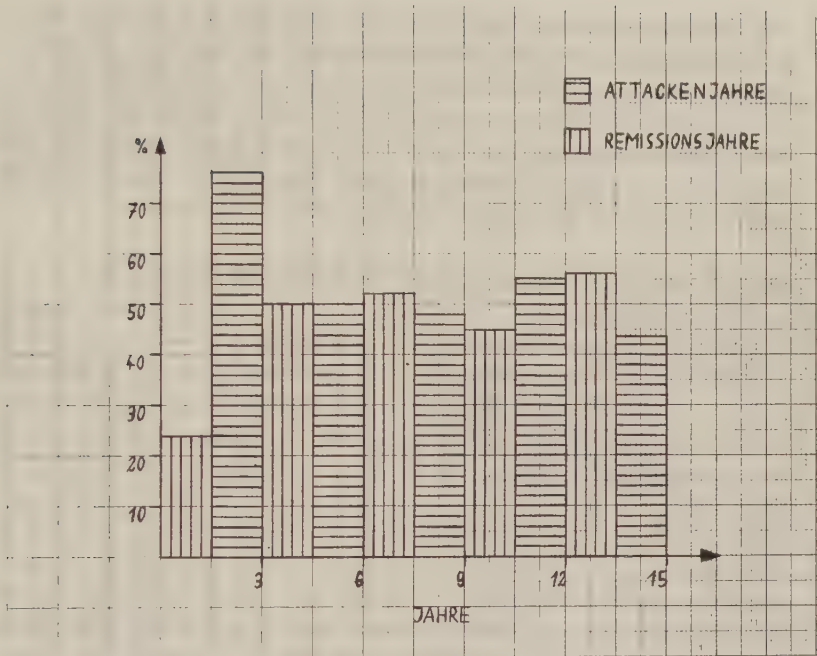


Abb. 4: Verhältnis von Attacken - und Remissionsjahren im Verlauf der Erkrankung (Mittelwerte aus je drei aufeinanderfolgenden Jahren).

Mit dem Konzept der Attacken - und Remissionsjahre kann auch über den Einfluß verschiedener Faktoren auf den Krankheitsverlauf eine Aussage gemacht werden. Wir haben die Abhängigkeit des Verlaufs vom Sitz des entzündlichen Prozesses und dem Alter analysiert.

1. Wir legten unserer Untersuchung Operationsberichte, histologische Befunde und alle, auch einmalig erhobenen Röntgenbefunde zugrunde. Wir unterschieden drei Gruppen:

- a) Befall ausschließlich des Dünndarms
- b) Befall von Dünn - und Dickdarm
- c) Befall nur des Colons

Die Gruppen konnten über einen Zeitraum von elf Jahren verglichen werden. Der Prozentsatz der Attackenjahre ist bei Dünndarmbefall (wobei einmal der Magen mitbetroffen war) mit 61,2 % und bei kombiniertem Dünn - und Dickdarmbefall mit 60,6 % etwa gleich. Bei isoliertem Colonbefall liegt die Zahl mit 67,4 % deutlich höher und zeigt bei Patienten mit Rektumbeteiligung mit 73,9 % den größten Wert (Tabelle 4).

Tab. 4: Morbus Crohn - Verlauf in Abhängigkeit von der Lokalisation

Befall von	Gesamtzahl der Patientenjahre	% Remissionsjahre	% Attackenjahren
Dünndarm	85	38,8	61,2
Dünndarm + Dickdarm	389	39,4	60,6
Dickdarm	43	32,6	67,4

2. Wir haben unserer Untersuchung das Alter jedes Patienten in jedem einzelnen Patientenjahr zugrunde gelegt. Wir unterschieden sechs Altersgruppen. Dabei zeigte sich, daß der Prozentsatz der Attackenjahre bei den Patienten unter 20 Jahren mit 77,4 % am höchsten liegt und bis zum vierten Lebensjahrzehnt auf 49,6 % abfällt. Das heißt, die Erkrankung verläuft in jugendlichen Jahren wesentlich bösartiger. Allerdings tritt bei Patienten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr nochmals eine Verlaufsverschlechterung ein (68,2 %). (Tabelle 5)

Tab. 5: Morbus Crohn - Verlauf in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter	Gesamtzahl der Patientenjahre	% Remissionsjahre	% Attackenjahren
20	66	22,6	77,4
20 - 29	173	38,1	61,9
30 - 39	163	50,4	49,6
40 - 49	138	40,6	59,4
50 - 59	47	31,8	68,2
60	35	51,5	48,5

Da diese Befunde mit den Verlaufsbeobachtungen unter Zugrundelegung der postoperativen Rezidivquoten weitgehend übereinstimmen, und da 92 % unserer Patienten laparotomiert wurden und über drei Viertel davon sich einer Resektion unterziehen mußten, erscheint eine gemeinsame Diskussion dieser Frage an späterer Stelle gerechtfertigt (siehe S.33).

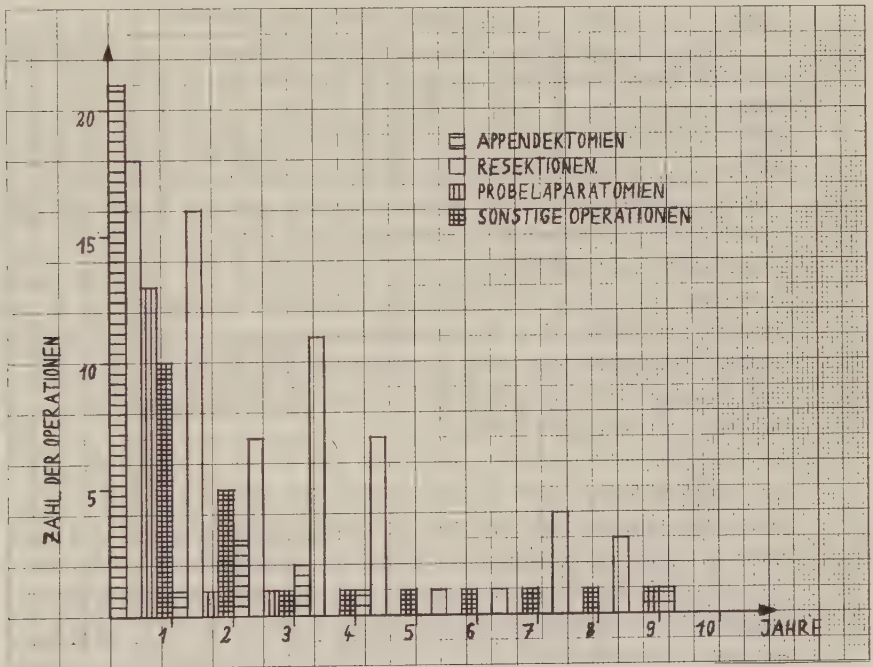


Abb. 5: Appendektomien, Resektionen, Probelaaparatomien und sonstige Operationen, die in den ersten 10 Krankheitsjahren durchgeführt wurden.

Operationen: Die chirurgische Therapie stellt unglücklicherweise ein wesentliches Moment in der Behandlung der Enteritis regionalis dar. Alle operativen Eingriffe, die bei unseren Patienten in den ersten 10 Krankheitsjahren zur Anwendung kamen, sind in Abbildung 5 dargestellt. Die Frequenz, mit der sie in jedem Jahr pro Patient durchgeführt wurden, ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tab. 6: Operationsfrequenz pro Patient uns Jahr.

Krankheits-jahr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
OP-Frequenz	0,79	0,32	0,19	0,34	0,18	0,04	0,05	0,16	0,14	0,04

Die Operationsfrequenz sinkt dabei vom ersten bis zum 5. Krankheitsjahr auf weniger als ein Viertel und bis zum 10. Jahr auf etwa $1/20$ des ursprünglichen Wertes, wobei im 8. und 9. Jahr nochmals eine Zunahme festzustellen ist. Nach diesem kurzen Überblick soll nun auf die chirurgischen Eingriffe, die bei unseren Patienten als Erstoperationen durchgeführt wurden, eingegangen werden,

Erstoperationen: Die Indikationen für die bei jedem Patienten jeweils als erster chirurgischer Eingriff vorgenommenen Operation sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Im Primärstadium der Erkrankung findet man als häufigste Indikation zur Laparatomie den Verdacht auf Vorliegen einer akuten Appendizitis (44,6 % unserer Erstoperationen). Da die akute Form der Enteritis regionalis, aber auch eine plötzliche Exazerbation eines latenten, primär chronischen Prozesses meist ein pseudoappendizitisches Bild bieten und differentialdiagnostisch schwer von der Appendizitis abzugrenzen sind, ist dies leicht verständlich. Im fortgeschrittenen Stadium sind es hauptsächlich Ileuszustände, wobei oft Konglomerattumoren vorliegen, und längerdauernde Resistenz gegen konservative Therapie, die zu einem ersten operativen Vorgehen zwingen. Häufig wird die erste Operation

unter der Annahme einer Fehldiagnose, wie Colitis ulcerosa, intestinales Neoplasma oder Ileocoecal - Tbc durchgeführt. In einem unserer Fälle führte das Vorliegen einer therapieresistenten Analfistel zur ersten Laparatomie.

Tab. 7: Indikationen für die bei jedem Patienten jeweils als erster chirurgischer Eingriff ausgeführte Operation.

Indikation	Zahl der Fälle	in %
Appendicitisverdacht	33	44,6
Ileuszustände	11	14,9
Verdacht auf Colitis ulcerosa	5	6,7
Therapieresistente Enteritis regionalis	5	6,7
Darmblutungen	3	4,1
Verdacht auf Neoplasma	3	4,1
Verdacht auf perityphlitischen Abszeß	3	4,1
Verdacht auf Darm - Tbc	3	4,1
Unklares Abdomen	2	2,7
Analfisteln	1	1,3
Sonstige oder unbekannt	5	6,7

Die Angaben über Operationsindikationen in der Literatur beziehen sich in den allermeisten Fällen auf die gesamten wegen Morbus Crohn in einer bestimmten Klinik durchgeführten chirurgischen Eingriffe. Isolierte Angaben über die Indikationen bei Erstoperationen konnten wir nur bei BARBER et al. finden. Er gibt Ileus mit 51,6 %, abdominaler Tumor mit 42,9 % und Therapieresistenz mit 16,5 % als häufigste Indikationen an (9). Ein Querschnitt durch die übrigen Literaturangaben ergibt ein ähnliches Bild. Ileussymptome: 93 % bei JACKSON (57), 83,6 % bei COLCOCK (21) und 46 % bei BROWN und DAFFNER (zit. bei 21). Akute Appendizitis war bei MÖRL in 35 % der Fälle die Einweisungsdiagnose (85). Innere und

äußere Fisteln gibt COLCOCK in 35,2 % als Operationsgrund an. Blutungen zwangen ihn in 8,9 % zur chirurgischen Intervention (21). Man muß hinzufügen, daß wir einem Patienten jeweils nur eine Operationsindikation zuordneten, während in der Literatur für viele Kranke mehrere Indikationen angegeben sind, wodurch die Prozentsätze ziemlich stark differieren. Die Operationen, die unter den oben angegebenen Indikationen ausgeführt wurden, sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tab. 8: Erster chirurgischer Eingriff bei 74 Morbus Crohn-Patienten

Operationsart	Zahl der Fälle	in %
Appendektomie	27	36,5
Darmresektion	24	32,4
Probelaaparatomie	14	18,9
Umgehungsanastomose	2	2,7
Temporärer Anus praeter	2	2,7
Andere oder unbekannt	5	6,7

Um über die Chance eines Morbus Crohn - Kranken im Verlaufe seines Leidens operiert zu werden, etwas aussagen zu können, haben wir für unsere Patienten die kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs berechnet. Diese ist aus Tabelle 9 und Abbildung 6 zu ersehen. Sie betrug nach dem ersten Krankheitsjahr 52,5 %, nach 5 Jahren 84,5 % und nach 10 Jahren 93,0 %. Das heißt, innerhalb von 10 Jahren mußten sich fast alle Patienten mindestens einmal einer Operation unterziehen. HOLDER spricht von 80 - 90 % der Erkrankten, die operiert werden müssen (zit. bei 108). Auch CROHN fand in seinen großen Statistiken fast 90 % (25). BANKS berichtet von 87 % seiner Patienten, die schließlich zur Operation kamen, wobei 65 % schon nach einem Jahr einen ersten Eingriff hinter sich hatten. Er meint, daß, außer einer " glücklichen Minderheit ", die meisten Patienten mit Enteritis regionalis früher oder später operiert werden (8).

Tab. 9: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs

Beob- ach- tungs- jahr	keine OP zu Beginn des Jah- res	Während des Jah- res der Nachunter- suchung verloren gegangen	während des Jah- res dem Risiko einer OP ausgesetzt	Zahl der im Beob- achtungs- jahr aus- geführten OP	kumulative Wahrschein- lichkeit einer Erst-OP in %
1	80	0	80,0	42	52,5
2	38	2	37,0	10	65,3
3	26	0	26,0	7	74,7
4	19	1	18,5	5	81,5
5	13	1	12,5	2	84,5
6	10	1	9,5	1	86,1
7	8	0	8,0	1	87,8
8	7	0	7,0	2	91,3
9	5	0	5,0	0	91,3
10	5	0	5,0	1	93,0

Wahrscheinlichkeit einer 1. Operation

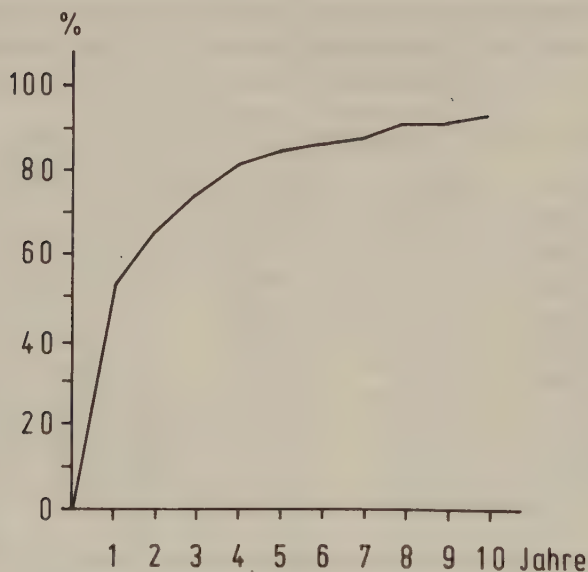


Abb. 6: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines ersten chirurgischen Eingriffs

Probelaparatomien: Probelaparatomien wurden bei 14 Patienten als erster chirurgischer Eingriff durchgeführt, und zwar alle innerhalb der ersten drei Krankheitsjahre. Achtmal wurden diese unter der Verdachtsdiagnose Appendizitis vorgenommen, in zwei Fällen lagen Ileuszustände, einmal ein unklares Abdomen vor. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Probelaparatomie als Erstoperation betrug im ersten Krankheits-

jahr 15,3 %, bis Ende des zweiten 16,7 % und am Ende des dritten Jahres 18,2 %.

Appendektomien: Bei 27 Patienten wurde eine Appendektomie als erste Operation ausgeführt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit hierfür lag im ersten Krankheitsjahr bei 26,6 %, nach dem fünften Jahr bei 34,6 % und nach 10 Jahren bei 38,8 %. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur über Appendektomien im Frühstadium der Enteritis regionalis schwanken zwischen 20 % bei CROHN (27), 27,3 % bei COLCOCK (21) und 30 % bei ARMITAGE (6). Es scheint nun allgemeine Übereinkunft zu bestehen die Appendix bei Laparatomie zu entfernen, wenn das Caecum frei ist, obwohl einige Autoren eine postoperative Fistelhäufigkeit von 25 - 30 % berichten (71).

Erstresektionen: Die Operationsindikationen, die zu einer ersten Resektion zwangen, - 36 der 57 Eingriffe wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt - sind in Tabelle 10 zusammengestellt, das Bild, das sich bei der Operation bot, in Tabelle 11, und die Operationsverfahren, die Anwendung fanden, in Tabelle 12.

Tab. 10: Operationsindikationen für Darmresektion, die als Erstresektionen nach Beginn der Erkrankung vorgenommen wurden.

Indikation	Zahl der Fälle	in %
Ileuszustände	15	26,4
Therapieresistente Enteritis regionalis	15	26,4
Fisteln	5	8,7
Verdacht auf Colitis ulcerosa	5	8,7
Verdacht auf Neoplasma	4	7,0
Verdacht auf Darm - Tbc	3	5,3
Palpabler Darmtumor	3	5,3
Darmblutungen	2	3,5
Verdacht auf chron.Appendicitis	1	1,7
Andere oder unbekannt	4	7,0

Tab. 11: Befall des Darmes bei der Erstresektion.

Lokalisation	Zahl der Fälle
Nur Dünndarm	19
Dünndarm und Caecum	7
Dünndarm und Teile des übrigen Dickdarms	20
Nur Dickdarm	11

Tab. 12: Operationsverfahren bei Erstresektion

Operationsart	Zahl der Fälle
Dünndarmresektion	9
Ileocoecalresektion	11
Ileumresektion + re. Hemi- colectomie	20
Colonresektion	6
Ileum - u. Colonresektion (die bereits angeführten Operationen sind nicht enthalten)	9
Unbekannt	2

Der Eingriff wurde durchschnittlich 5,7 Jahre nach Beginn der Erkrankung durchgeführt. Die meisten Autoren stimmen in der Indikationsstellung zur operativen Behandlung im chronischen Stadium überein. Relative Indikation: Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Fortbestand der Beschwerden trotz intensiver internistischer Therapie sowie bei Bestehen von Fisteln und analen Läsionen. Absolute Indikation: Bei lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ileus, massive Blutung und Perforation (68). Eine Betrachtung der Indikationen unserer Patienten zur Erstresektion spiegelt dies deutlich wider. (Tab.10). Im Vordergrund stehen jetzt Komplikationen, die sich progredient im

chronischen Stadium entwickelt haben, und Resistenz gegen konservative Therapie. Als Operationsmethode der Wahl wird heute in den allermeisten Fällen sowohl im anglo-amerikanischen als auch im europäischen Raum die Resektion einer Ausschaltungsoperation vorgezogen (43,20,5,69,15,9,), und letztere nur noch bei älteren Patienten und ungewöhnlich komplizierten Fällen verwendet (8). Auch in unserem Krankengut wurde überwiegend die Resektion bevorzugt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erstresektion steigt von 20,4 % am Ende des ersten Krankheitsjahres auf 61,5 % innerhalb der ersten fünf Jahre und nimmt bis zum zehnten Jahr nur noch wenig auf 74,2 % zu.

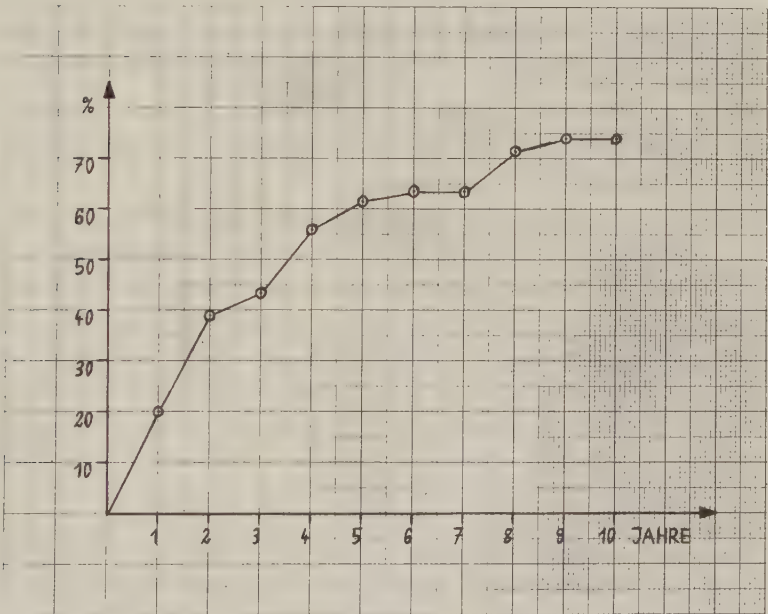


Abb. 7: Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Erstresektion.

Rezidivquote nach Erstresektion: Bis heute liegt keine allgemein anerkannte Definition des postoperativen Rezidivs vor, sodaß eine kritische und vergleichende Betrachtung des Problems sehr schwierig ist. Viele Autoren geben bei Nennung ihrer Rezidivquote keinerlei Begriffserklärung, und die aus der Literatur bekannten Definitionen weichen stark voneinander ab. JACKSON berechnet die Rückfallquote aufgrund der postoperativ notwendig werdenden Klinikeinweisungen. ATWELL, GUMP und andere bezeichnen ein Wiederauftreten der Beschwerden mit röntgenologisch sichtbaren Darmveränderungen als Rezidiv (5,45,57,9). Die genaueste Erklärung fanden wir bei LENNARD-JONES. Er teilte sein Krankengut in drei ineinander geschachtelte Gruppen und bestimmte die Rezidivquote für jede mit jeweils verschärftem Maßstab:

- a) Symptomatisches Rezidiv: Zunehmende Diarrhöen verbunden mit Bauchschmerzen und Gewichtsverlust (Gruppe 1)
- b) Symptomatisches Rezidiv mit röntgenologischem und/oder chirurgisch bewiesenem Vorliegen eines Krankheitsrückfalls (Gruppe 2)
- c) Weitere Resektionen wegen Morbus Crohn, wobei die histologische Untersuchung des resezierten Darmpräparates das Bild einer Enteritis regionalis erbringen mußte (Gruppe 3)

Auf der Basis dieser Definitionen führte LENNARD-JONES die kumulative Berechnung der Rezidivquote durch, wobei er sich allerdings auf Patienten mit regionaler Ileitis beschränkte. Dabei ergab sich für die erste Gruppe mit 57,8 % innerhalb von 10 Jahren der höchste Wert, für Gruppe zwei 51,4 % und für die dritte Gruppe 25,7 % (72).

Bei der Berechnung der Krankheitsrückfälle unserer Patienten verwendeten wir Definition b) und c) , letztere allerdings mit der Einschränkung, daß das histologische Bild nicht beweisend sein mußte, also auch eine unspezifische Entzündung zeigen konnte.

Die kumulativ errechnete Quote für symptomatische, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesene Rezidive stieg dabei von 21,2 % am Ende des ersten Jahres nach Resektion auf

58,0 % innerhalb der ersten fünf Jahre und erreichte bis zum Ende des ersten Jahrzehnts 71,3 % (Tab.13). Die Krankheitsrückfälle traten durchschnittlich etwa drei Jahre nach der primären Resektion auf, 66,6 % innerhalb der ersten drei Jahre. Nach dem 10. Jahr erlitten nur noch zwei Patienten ein Rezidiv, der eine im 11., der andere im 20. Jahr nach der Operation.

Tab. 13: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs nach Primärresektion.

Beobach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	Während des Jahres der Nachunter- suchung ver- loren gegan- gen	Während des Jah- res dem Risiko eines Krank- heits- rückfalls ausge- setzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumula- tive Wahrschein- lichkeit eines Re- zidivs in %
1	57	10	52,0	11	21,2
2	36	3	34,5	3	28,1
3	30	2	29,0	6	43,0
4	22	4	20,0	4	54,5
5	14	2	13,0	1	58,0
6	11	0	11,0	2	65,6
7	9	3	7,5	0	65,6
8	6	0	6,0	1	71,3
9	5	1	4,5	0	71,3
10	4	1	3,5	0	71,3

Die Rückfallquote unserer Statistik liegt also außerordentlich hoch. Eine mögliche Begründung hierfür könnte in der Zusammensetzung des Patientengutes zu suchen sein: Viele unserer Patienten leiden bzw. litten an einer Ileocolitis mit sehr ausgedehntem Colonbefall, deren Prognose bekanntlich nicht sehr gut ist (25,82).

Bei CROHN kommen die meisten Rückfälle in den ersten drei Jahren vor, können aber auch noch nach 25 Jahren auftreten (27). BANKS sah über die Hälfte der Rezidive seiner Patienten schon im ersten postoperativen Jahr (8).

WIDMAYER und HEINKEL nennen eine Rezidivhäufigkeit für Patienten, die zwei Jahre nachuntersucht wurden von 37 % und für Patienten, die sechs Jahre nachuntersucht wurden von 63 % (124). Die Abhängigkeit der Rückfallquote von der Beobachtungszeit ist nochmals aus der Zusammenstellung in Tab. 14 zu ersehen (modifiziert nach BERNING, 12).

Tab. 14: Rezidivquote in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum.

Rezidiv- quote nach	bei van PATTER	bei COOKE	bei LENNARD- JONES (kumulativ)	bei unserer Untersuchung (kumulativ)
2 Jahren	37 %	45 %	6 %	28 %
5 Jahren	50 %	68 %	23 %	58 %
10 Jahren	68 %	78 %	51 %	71 %
15 Jahren	80 %			

Wie schon oben angedeutet, ist es schwierig verschiedene Literaturangaben über Rezidivhäufigkeiten zu vergleichen. Es bestehen große Differenzen in der Rezidivdefinition, der Zusammensetzung des Krankengutes, der Nachuntersuchungszeit und den statistischen Methoden. Oft sind die Angaben hierüber auch sehr lückenhaft. Trotzdem seien in Tab. 15 einige Rezidivquoten aus der Literatur aufgeführt. 1968 wurde unter Zugrundelegung aller bisher publizierten Statistiken eine generelle Rezidivbelastung für die Resektion von 36 % errechnet. Gegen derartige Sammelstatistiken sind aber zahlreiche Bedenken vorzubringen (15).

Tab. 15: Rezidivquoten, die in der Literatur angegeben sind.
(modifiziert nach LENNARD - JONES , 23).

Autor	Jahr	Nachbe- obach- tungs- zeit in Jahren	Rezi- div- rate in %	Rezidivdefinition
van PATTER et al	1954	>2	62	Jegliches Wiederauftreten des Krankheitsprozesses
ATWELL et al	1965	0- >20	55	Symptomatisch + röntg. Nachweis
BROWN und DAFFNER	1958		54	Symptomatisch
unsere Unter- suchung	1970	<20	53	Symptomatisch + röntg. und/oder chir.Nachweis
STAHLGREN et al	1961	≥5	49	
JACKSON	1957	2 - 26	40	erneute Klinikeinweisungen
COLCOCK u.	1960	<25	37	Symptomatisch + röntg. Nachweis
VANSANT				
WIDMAYER u.	1969	3	37	Symptomatisch
HEINKEL				
POLLOCK	1958	>5	33	Symptomatisch
LENNARD - JONES	1967	1 - 10	28	Symptomatisch + röntg. und/oder chir.Nachweis
CROHN u.	1958	1 - 25	27	
YARNIS				
GUMP u. LEFORE	1960	>2	23	Symptomatisch + objekt. Nachweis

Im folgenden haben wir versucht, den Einfluß verschiedener Faktoren auf die Rezidiventstehung zu ergründen, soweit es unsere Unterlagen zuließen.

Einfluß der Länge der Vorgeschichte: Wir haben die Patienten mit einer ersten Resektion in zwei annähernd gleich große Gruppen eingeteilt, eine, bei der die gastrointestinale Symptomatik zwei Jahre oder weniger vor der Resektion bestand und eine andere mit einer sich über mehr als zwei Jahre erstreckenden praeoperativen Vorgeschichte. Dabei hatten neun Patienten eine Krankengeschichte von über 10 Jahren, drei Patienten von über 15 Jahren, und einer von ihnen sogar von 20 Jahren. Innerhalb von fünf Jahren betrug die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit bei einer 24 Monate oder weniger dauernden Vorgeschichte 56,9 % und bei längerer Dauer der präoperativen Symptome 60,1 % (Tab. 16 a , b). Es ergibt sich also kein wesentlicher Unterschied zwischen den Rezidivwahrscheinlichkeiten beider Gruppen. Dieses Ergebnis nähert sich den Aussagen von STAHLGREN et al., ATWELL et al. und BANKS, die alle keine Beeinflussung der Rückfallquote durch die Dauer der Enteritis vor der chirurgischen Behandlung feststellen konnten (111, 5, 8,). Auch LENNARD - JONES's kumulative Berechnungen ergaben keine bedeutenden Differenzen. Er fand bei einer zwei Jahre oder weniger dauernden Vorgeschichte innerhalb von fünf Jahren eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 24 % und bei längerem Bestehen der präoperativen Symptome 21 % (72). SCHOFIELD hingegen betont, daß eine kurze Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Rezidivs erhöht und auch die Geschwindigkeit und den Schweregrad des Krankheitsprozesses ungünstig beeinflußt (104). Bei van PATTER wiederum war die Rückfallquote mit 55 bis 57 % am niedrigsten, wenn die Erkrankung 6 bis 24 Monate vor der Operation bestand (97).

Tab. 16: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs, wenn die Erkrankung

a) ≤ 2 Jahre vor der Erstresektion bestand.

Beob- ach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	Während des Jah- res der Nachunter- suchung verloren gegangen	Während des Jahres dem Risiko ei- nes Krank- heitsrück- falls aus- gesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumula- tive Wahr- schein- lichkeit eines Re- zidivs in %
1	30	5	27,5	7	25,4
2	18	0	18,0	2	33,7
3	16	1	15,5	4	50,8
4	11	2	10,0	0	50,8
5	9	2	8,0	1	56,9

b) > 2 Jahre vor der Erstresektion bestand.

1	27	4	25,0	5	20,0
2	18	3	16,5	1	24,8
3	14	1	13,5	2	37,3
4	11	2	10,0	4	60,1
5	5	0	5,0	0	60,1

Einfluß des Alters: Um über eine Abhängigkeit vom Lebensalter eine Aussage machen zu können, haben wir die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit für Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstresektion jünger als 31 Jahre und für solche, die 31 Jahre oder älter waren getrennt berechnet. Dabei ergab sich, daß die Rückfallquote innerhalb von fünf Jahren bei der erstgenannten Gruppe mit 62,7 % wesentlich höher lag als bei den älteren Patienten mit 46,8 % (Tab. 17 a,b). Dieses Ergebnis stimmt mit unseren oben bereits durchgeführten Verlaufbeobachtungen unter Gegenüberstellung der

Attacken - und Remissionsjahre überein. Auch dort war der Krankheitsverlauf bei den jüngeren Altersgruppen maligner, allerdings mit der Einschränkung, daß die Krankheit bei Patienten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr wieder einen heftigeren Verlauf annahm (siehe Tab. 5). LENNARD - JONES berechnete ebenfalls die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit für verschiedene Altersgruppen, nämlich für Patienten unter und über 35 Jahren, und fand für beide Gruppen ohne Unterschied 23 % (72). Im Gegensatz zu POLLOCK (98), von dessen Patienten unter 20 Jahren keiner ein Rezidiv zeigte, sind die meisten Autoren der Ansicht, daß bei Kindern und Jugendlichen die Krankheit einen wesentlich heftigeren Verlauf als bei älteren Patienten nimmt (69,57). Die von MÖRL zitierte Ansicht von STARR et al., daß im Kindesalter fast immer eine rezidivfreie Selbstheilung der Enteritis regionalis erfolge, kann nach einem Bericht von van HERDEN und Mitarbeitern über 55 unter 16 jährigen Patienten, die von 1950 - 1964 an der Mayo-Klinik behandelt wurden, nicht mehr aufrecht erhalten werden (67). Bei 29 Kindern waren im Laufe mehrerer Jahre 47 chirurgische Eingriffe erforderlich (51). Die Ergebnisse sowohl operativer als auch konservativer Therapie waren nicht sehr erfreulich. Ähnliche Feststellungen konnten ATWELL et al. machen. Ihren Kindern ging es postoperativ sehr schlecht und bei nicht weniger als 12 von 13 Patienten unter 15 Jahren entwickelte sich ein Rezidiv (5). Viele Autoren wie van PATTEN (zit.bei 108), STAHLGREN et al. (111) und JACKSON (57) sind der Meinung, daß die Enteritis regionalis in höherem Alter generell benigner verläuft. Unsere Beobachtung, daß bei 40 - 60 jährigen Patienten der Krankheitsverlauf wieder heftiger als bei 30 - 40 jährigen ist, bestätigen die Untersuchungen von GUMP und LEPORE. Sie berichten von 17 Patienten über 50 Lebensjahre mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren. Die Rezidivquote, die für 13 etwa sechs Jahre lang beobachtete Patienten bestimmt werden konnte, betrug 40 %. Die Rezidive hatten häufig ernsten Charakter und zwei Patienten verstarben schließlich (45). Man kann also nicht behaupten, daß die Krankheit fortschreitend mit dem Alter gutartiger verläuft.

Tab. 17: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs bei Patienten, die

a) zum Zeitpunkt der Erstresektion jünger als 31 Jahre waren.

Beobach- tungs- jahr	kein Rezi- div zu Beginn des Jahres	Während des Jahres der Nachunter- suchung verloren gegangen	Während des Jahres dem Risiko eines Krankheits- rückfalls ausgesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumulative Wahrschein- lichkeit eines Rezi- divs in %
1	29	4	27,0	6	20,7
2	19	1	18,5	0	20,7
3	18	0	18,0	4	38,3
4	14	2	13,0	4	57,0
5	8	1	7,5	1	62,7

b) zum Zeitpunkt der Erstresektion 31 Jahre oder älter waren.

1	28	6	25,0	5	20,0
2	17	2	16,0	3	35,0
3	12	2	11,0	2	46,8
4	8	2	7,0	0	46,8
5	6	1	5,5	0	46,8

Einfluß des Geschlechts: Wir haben die kumulative Rezidivwahrscheinlichkeit für Männer und Frauen getrennt berechnet. Bei den 23 Frauen betrug die kumulative Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bis zum Ende des ersten postoperativen Jahres 14,3 % und bis zum Ende des fünften Jahres 43,5 %. Für die 34 Männer ergaben sich mit 25,8 % und 67,7 % nach denselben Zeiten wesentlich höhere Werte (Tab.18a,b). Nach demselben Berechnungsverfahren fand LENNARD - JONES innerhalb von fünf Jahren eine Rezidivhäufigkeit von 26 % bei Frauen und 21 %

bei Männern (72). Bei POLLOCK war die Diskrepanz der Rezidivquoten mit 33 % für die Frauen zu 19 % für Männer noch ausgeprägter (98), und COLCOCK konnte die interessante Feststellung machen, daß sich mehr Frauen als Männer einer 2. und 3. Operation unterziehen müssen (20). Keine Beeinflussung der Rezidivhäufigkeit durch das Geschlecht wurde von CROHN (zit. 43) und STAHLGREN (111) angegeben, ATWELL beobachtete bei 68 % der Männer, aber nur bei 57 % der Frauen Rezidive, was unserem Ergebnis ziemlich nahe kommt (5). Ein leichtes Überwiegen der Rückfälle beim männlichen Geschlecht mit 65 % gegenüber 63 % wurde auch von VAN PATTER berichtet (97). In diesem Zusammenhang ist die von ACHESON berechnete Geschlechtsabhängigkeit der Mortalität sehr interessant: Bei amerikanischen Männern, die an der Enteritis regionalis leiden, liegt die Mortalität in allen Altersstufen höher als bei erkrankten Amerikanerinnen (1). Dies läßt entweder an ein häufigeres Vorkommen oder einen bösartigeren Verlauf von Morbus Crohn bei amerikanischen Männern denken.

Tab. 18: Kumulative Wahrscheinlichkeit eines symptomatischen, röntgenologisch und/oder chirurgisch nachgewiesenen Rezidivs nach Erstresektion bei

a) Frauen

Beobach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	Während des Jah- res der Nachun- tersuchung verloren gegangen	Während des Jahres dem Risiko ei- nes Krank- heitsrück- falls aus- gesetzt	Zahl der Rezidive im Beob- achtungs- jahr	kumulative Wahrschein- lichkeit eines Rezi- divs in %
1	23	4	21,0	3	14,3
2	16	2	15,0	2	25,7
3	12	1	11,5	0	25,7
4	11	2	10,0	1	33,1
5	8	2	7,0	1	43,5

b) Männern

1	34	6	31,0	8	25,8
2	20	1	19,5	1	29,6
3	18	1	17,5	6	53,8
4	11	2	10,0	3	67,7
5	6	0	6,0	0	67,7

Einfluß anderer Faktoren: Eine Verlaufsbeobachtung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Erkrankung in verschiedenen Darmabschnitten wurde schon weiter oben unter Zugrundelegung der Verhältniszahlen von Attacken - und Remissionsjahren angestellt (siehe S.17). Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß der Krankheitsprozeß umso bösartiger, umso mehr von Rezidiven geprägt verläuft, je weiter distal die entzündlichen Darmveränderungen zu finden sind. Allerdings ist die Signifikanz dieser Aussagen zweifelhaft, da die Patientengruppe mit isoliertem Dünndarmbefall nur 18 Personen und jene mit isoliertem Dickdarmbefall gar nur sechs Personen umfaßt. Eine Berechnung der

Rezidivquoten für diese Gruppen würde noch mehr unter diesem Mangel leiden und wurde deshalb nicht durchgeführt. Bei dem Vergleich mit Angaben aus der Literatur ist weiterhin zu berücksichtigen, daß wir unseren obigen Betrachtungen sämtliche Operationsberichte, histologische Befunde und alle, auch einmalig erhobenen Röntgenbefunde zugrunde legten. Die meisten Autoren bezogen ihre Angaben jedoch auf die primäre Lokalisation der Erkrankung oder auf den bei der Operation erhobenen Befund.

Die Ansicht von PATTERS, die Lokalisation der Erkrankung sei ohne Einfluß auf den Verlauf, steht ziemlich allein (zit. bei 85). REIFFERSCHIED fand häufiger Rezidive, wenn der Dickdarm primär in den Prozeß einbezogen war (101). WINKELMAN beobachtete die höchste Rückfallquote bei Ileocolitis mit ausgedehntem Colonebefall (125). MARSHAK fiel bei seinen Patienten mit Ileocolitis die geringe Remissions-tendenz auf, im Gegensatz zu jenen mit regionaler Enteritis bzw. Colitis (82). Die Erfahrung, daß der isolierte Morbus Crohn des Colons gutartiger verläuft, machten auch SCHOFIELD (105) und KORELITZ (66). Bei ATWELL betrug die Rezidivquote bei hauptsächlichem Dünndarmbefall 58 %, bei hauptsächlichem Dickdarmbefall 46 % und bei isoliertem Dickdarmbefall 57 % (5). CROHN stellte bei 261 Patienten Nachuntersuchungen an und kam zu dem Ergebnis, daß die Prognose der granulomatösen Colitis günstiger als die der Ileitis ist. Als bösartigste Verlaufsform zeigte sich der Typ der diffusen Ileocolitis mit Befall des gesamten Colons bis zum Rektosigmoid (26). Mitentscheidend für die Prognose ist also nicht allein die Stelle, sondern auch die Art des Befalls. Auch der Einfluß der Länge des ursprünglich erkrankten Darmabschnittes auf die Rückfallquote wurde vielfach untersucht. ATWELL beobachtete 38 % Rezidive, wenn weniger als 7,5 cm entzündlich verändert waren, 60 % Rezidive, wenn zwischen 7,5 cm und 30,5 cm, und 67 % Rezidive, wenn mehr als 30,5 cm befallen waren (5). Über ähnliche Erfahrungen berichtete SCHOFIELD, der nur bei zwei von 18 Patienten mit einem Krankheitsrückfall bei der primären Operation einen Befall von weniger als 30,5 cm gesehen hat (104). Aufgrund unserer Erhebungsmethoden war es nicht möglich genaue Angaben über

die Länge des ursprünglich befallenen Darmabschnittes zu erhalten, sodaß wir auf eine Untersuchung dieses Punktes verzichten mußten. STAHLGREN glaubt, daß auch die Beteiligung der Mesenteriallymphknoten eine Rolle spielt. Patienten mit ausgedehnter Mesenteriallymphknotenbeteiligung erlitten häufiger ein Rezidiv als jene mit minimal befallenen Lymphknoten (lll). Um aber diese Frage und damit die Frage einer Mitresektion der Mesenteriallymphknoten zu beantworten, muß erst über Ätiologie und Pathogenese der Enteritis regionalis mehr Klarheit geschaffen werden (2o).

Tab. 19: Kumulative Wahrscheinlichkeit einer Zweitresektion

Beob- ach- tungs- jahr	kein Re- zidiv zu Beginn des Jah- res	Während des Jahres der Nachunter- suchung verloren gegangen	Während des Jah- res dem Risiko einer Zweitre- sektion ausge- setzt	Zahl der 2.Resekt. im Beob- achtungs- jahr	kumulative Wahrschein- lichkeit einer Zweit- resektion in %
1	57	11	51,5	8	15,5
2	38	4	36,0	1	17,8
3	33	4	31,0	3	25,7
4	26	5	23,5	2	32,0
5	19	3	17,5	0	32,0
6	16	1	15,5	1	36,4
7	14	4	12,0	1	41,7
8	9	0	9,0	0	41,7
9	9	1	8,5	0	41,7
10	8	1	7,5	1	49,5

Zweitresektion: Durchschnittlich 3,5 Jahre nach der ersten Operation mußten sich 18 unserer Patienten wegen eines schweren Rezidivs erneut einer Resektion unterziehen (Gruppe 3 nach LENNARD - JONES). Bis auf eine Operation, die erst im 23. Jahr nach Erstresektion notwendig wurde, sind diese chirurgischen Eingriffe innerhalb der ersten zehn Jahre durchgeführt worden. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer zweiten Resektion, bedingt durch einen Krankheitsrückfall, betrug bis zum Ende des ersten Jahres nach der primären Operation 15,5 %, bis zum Ende des fünften Jahres 32,0 % und bis zum Ende des ersten Dezenniums 49,5 % (Tab. 19). Eine absolute Operationsindikation bestand bei sieben Patienten, weil Ileuszustände vorlagen. In weiteren sechs Fällen bot das Auftreten von Fisteln eine relative Indikation. Auf dem Operationstisch zeigten sich in 16 Fällen proximal der Anastomose gelegene entzündliche Veränderungen, bei 2 Patienten war das Colon krankhaft verändert. Es wurden fünf Ileumresektionen, drei Ileocolrektomien, sieben Ileumresektionen mit rechtsseitiger Hemicolektomie und drei einfache Anastomosennachresektionen ausgeführt. Bei neun Patienten kam es postoperativ erneut zu einem symptomatischen Rezidiv, das röntgenologisch nachgewiesen werden konnte. Es trat durchschnittlich 3,8 Jahre nach der Zweitresektion auf, das letzte im 9. Jahr. Die postoperative Rezidivwahrscheinlichkeit betrug am Ende des ersten Jahres 18,2 % und stieg bis zum Ende des fünften Jahres auf 36,0 %. Bei sechs dieser Patienten mußte innerhalb von acht Jahren nach der zweiten Operation wegen des neuerlichen Rezidivs zur Drittresektion geschritten werden. Bei einem Patienten lagen chronische Subileuszustände vor, in drei weiteren Fällen hatten sich Fistelsysteme ausgebildet. Fünfmal fand man den proximal der Anastomose liegenden Darmabschnitt entzündlich verändert, und in einem Fall lag das Rezidiv aboral. Es wurden bei fünf Patienten Nachresektionen vorgenommen und die Anastomose neu angelegt, einmal wurde eine Ileocolrektomie durchgeführt. Bei einem dieser Kranken wurde drei Jahre später eine vierte Resektion und wieder sechs Jahre später eine fünfte Resektion notwendig. Das Vorliegen von Ileuszu-

ständen und einer Dünndarmfistel gaben dabei die Operationsindikationen. Bei diesem Patienten, der in der Folge der letzten Operation ad exitum kam, handelt es sich um den eingangs vorgestellten Fall mit familiärer Häufung von Enteritis regionalis.

Tab. 20: Literaturangaben über die Notwendigkeit mehrerer Operationen.

Autor	Beobach- tungs- zeit- raum in Jahren	Notwendigkeit einer		
		2. OP (%)	3. OP (%)	4. OP (%)
BARBER et al.	5	19,1	30,6	26,6
1963	10	26,5	31,8	28,6
COLCOCK et al.	25	20,6	20,0	9,1
1960				
SCHOFIELD, 1965	5	19,1		
	7	23,0		
GUMP et al., 1960	2	25,9		
ATWELL et al., 1965	20	25,6		
STAHLGREN et al.	12	37,0	6,2	
1961				
LENNARD-JONES	5	16,0	57,0	
et al., 1967	10	26,0		
(kumulativ)				
Unsere Unter- suchung	5	32,0	19,7	
(kumulativ)	10	49,5		

Die Zahl der notwendig werdenden Zweitresektionen liegt bei uns außerordentlich hoch (Tab. 20). Ein Faktor, der hierfür verantwortlich zu machen ist, ist der schon bei Erläuterung der symptomatischen Rezidivquote angeführte erhebliche Anteil an schweren Ileocolitiden. Neben dieser unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientengutes scheitert ein exakter Vergleich mit den Beobachtungen anderer Autoren an oft mangelnden Angaben über die Art der ausgeführten Operationen und daran, daß in der Vorgeschichte durchgeführte chirurgische Eingriffe in den meisten Fällen unberücksichtigt bleiben. COLCOCK zum Beispiel berichtet von 39 Patienten, bei denen schon vor Aufnahme in die Laney-Klinik eine Darmresektion vorgenommen worden war, sodaß die Zahl der von ihm aufgeführten Erstrezidive eine ganze Anzahl Zweitrezidive in sich birgt (21). Wie die folgende Betrachtung zeigt, wirkt sich diese Diskrepanz in der Methodik aber wesentlich auf das Ergebnis aus. Unter Zugrundelegung der beim ersten stationären Aufenthalt in der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführten Resektion als Erstresektion, wobei die vorher bereits in auswärtigen Krankenhäusern vorgenommenen Resektionen unberücksichtigt blieben, errechneten wir als kumulative Wahrscheinlichkeit einer Zweitresektion innerhalb von fünf Jahren 25,1 %. Bei Einbeziehung aller Resektionen hatten sich vorher 32,0 % ergeben. Hier spielt sicher eine wesentliche Rolle, daß unsere chirurgische Universitätsklinik über bessere therapeutische Möglichkeiten verfügt als die zuweisenden Krankenhäuser. BARBER untersuchte getrennt Fälle ohne vorausgegangene Operation und solche mit vorausgegangener Operation. In letzterem Fall liegen die Quoten für chirurgisch behandelte Rezidive niedriger als bei tatsächlicher Primäroperation, und zwar 18,1 % gegenüber 21 % beim ersten Rezidiv, mit 30,0 % gegenüber 31,6 % beim zweiten Rezidiv und mit 22,2 % gegenüber 33,3 % beim dritten Rezidiv. Es bleibt hier allerdings ein wesentlicher Faktor, nämlich die Art der ausgeführten Operationen unberücksichtigt. Die Zahl der Zweitresektionen liegt mit 17,1 % bei vorausgegangener Operation über dem Wert von 16,0 % bei tatsächlicher Primärresektion.

(9). Aus unseren Ergebnissen - 32 % Zweitresektionen und 19,7 % Drittresektionen innerhalb von fünf Jahren - konnte man den Schluß ziehen, daß die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Resektion mit wachsender Zahl der vorausgegangenen Operationen immer mehr abnimmt. Inwieweit diese Folgerung berechtigt ist, muß aufgrund der kleinen Fallzahlen - es wurden 18 Zweitresektionen und sechs Drittresektionen vorgenommen - dahingestellt bleiben. Ein Absinken der Rezidivquoten mit jeder weiteren Operation würde auch CROHNs Äußerung verständlich machen, daß postoperative Rezidive im allgemeinen einen mildereren Verlauf nehmen (Zit. bei 15). Allerdings sind die Untersuchungsergebnisse und Meinungen hierüber in der Literatur sehr unterschiedlich (siehe Tab. 20). An der Mayo - Klinik wurden nach Erstoperationen 63 %, nach Zweitoperationen 81 % und nach Drittoperationen 89 % Rezidive beobachtet (zit. bei 12). Sicherlich ist die Feststellung POLLOCKS (zit. bei 98), wenn die Krankheit einmal rezidiert, sei es unwahrscheinlich, daß sie je wieder unter Kontrolle gebracht würde, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Jedoch sind die Chancen einer erneuten Resektion und die weiteren prognostischen Aussichten sehr ungünstig für Patienten, bei denen innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv auftritt. (Bei uns waren es 9 von 18 Patienten). Bei SCHOFIELD verstarben 50 % dieser Gruppe (104/105). Bleibt der Operierte aber in den ersten vier Jahren rezidivfrei, so sind trotz zahlreicher Beispiele von Rezidiven noch nach 15 und 20 Jahren die Heilungschancen gut (JACKSON zit. bei 69).

Mortalität/Letalität: Insgesamt 15 Patienten verstarben innerhalb von 28 Jahren, davon 8 in den ersten 5 Krankheitsjahren. In 12 Fällen wurde der Tod durch Komplikationen der Grundkrankheit herbeigeführt, in den restlichen 3 Fällen durch andere oder unbekannte Ursachen. 10 Patienten, das sind 6,3 %, verstarben nach einer Operation. In 8 Fällen fand sich als Todesursache eine Peritonitis. Die Angaben in der Weltliteratur über die Operationsletalität schwanken zwischen 1,2 % (COLCOCK) und 9,5 % (CROHN) (27,69,20,8). Um über Verlauf und

Prognose der Enteritis regionalis weitere Aufschlüsse zu gewinnen, haben wir die kumulative Mortalität für das gesamte Krankengut der Erlanger Klinik berechnet. Sie betrug am Ende des ersten Jahres 1,3 %, nach 5 Jahren 12,2 % und nach 10 Jahren sogar 20,8 %. Zum Vergleich haben wir unter Zuhilfenahme des Statistischen Jahrbuchs der Bundesrepublik von 1969 dieselben Berechnungen für eine gleichartig zusammengesetzte Normalbevölkerung durchgeführt. Es ergab sich, daß die Sterbewahrscheinlichkeit eines Morbus Crohn-Patienten die des Normalbürgers etwa um das 5-fache übertrifft (Tab.21). Die aus diesen Berechnungen sich ergebenden Überlebensquoten für Crohn-Patienten und Normalbevölkerung sind auf Abbildung 8 dargestellt. CROHN äußerte noch 1967, daß die Mortalität der Enteritis regionalis praktisch Null sei. Angeblich waren nur 4 von 1100 Patienten aus seiner Serie an Enteritis regionalis verstorben (25). In vielen anderen Untersuchungen konnte diese Angabe nicht bestätigt werden (71). LENNARD-JONES, der kumulative Berechnungen der Letalität für operierte Patienten mit Morbus Crohn anstellte, fand nach einem Jahr 2,9 %, nach 5 Jahren 7,1 %, schließlich nach 10 Jahren 11,9 % (72). BANKS gibt bei einer Nachuntersuchungszeit von bis zu 30 Jahren eine Mortalitätsrate von 9,5 % an (8).

Tab. 21: Kumulative Mortalität

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	80	2	79,0	1	0,0126	987,35	12,65	1,26	0,47
2	77	8	73,0	3	0,0411	946,78	53,22	5,32	0,94
3	66	3	64,5	0	0,0	946,78	53,22	5,32	1,40
4	63	6	60,0	1	0,0167	931,00	69,00	6,90	1,86
5	56	7	52,5	3	0,0571	877,81	122,19	12,22	2,32
6	46	2	45,0	2	0,0444	838,80	161,20	16,12	2,78
7	42	7	38,5	1	0,0258	817,13	182,87	18,29	3,23
8	34	3	32,5	1	0,0308	792,00	208,00	20,80	3,68
9	30	5	27,5	0	0,0		208,00	20,80	4,13
10	25	3	23,5	0	0,0		208,00	20,80	4,58

- I Beobachtungsjahr
- II Lebende zu Beginn des Jahres
- III Während des Jahres der Nachuntersuchung verloren gegangen
- IV Während des Jahres dem Risiko des Todes ausgesetzt
- V Zahl der im Beobachtungsjahr Verstorbenen
- VI Wahrscheinlichkeit im Beobachtungsjahr zu sterben
- VII Überlebende von 1000 nach n Beobachtungsjahren
- VIII Verstorbene von 1000 nach n Beobachtungsjahren
- IX Kumulative Mortalität der Morbus Crohn-Patienten in %
- X Kumulative Mortalität einer gleichartig zusammengesetzten Normalbevölkerung in %

Überlebens-Quote

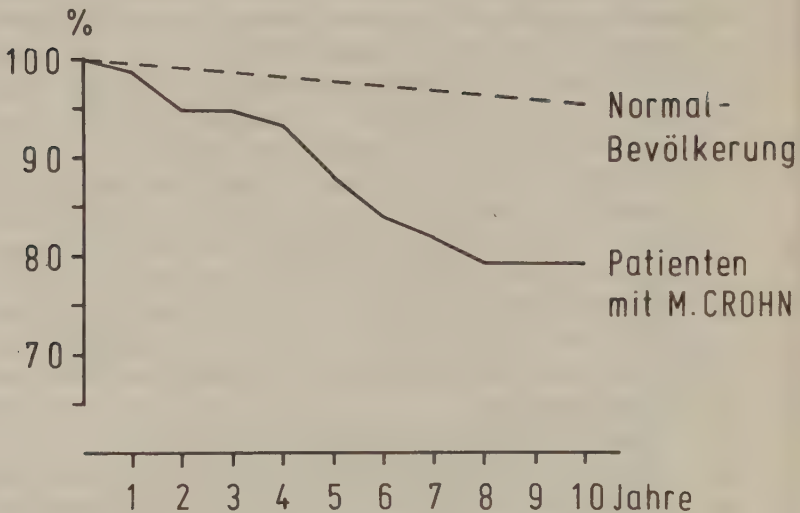


Abb. 8: Überlebensquote der Morbus Crohn-Patienten und einer gleichartig zusammengesetzten Normalbevölkerung.

Komplikationen: Die Prognose der Enteritis regionalis, einer meist chronisch verlaufenden Erkrankung, wird wesentlich durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt.

Lokale Komplikationen: Schon im Frühstadium kann es durch die Verdickung der Darmwand infolge Ödem und Infiltration zu Ileus bzw. Subileus kommen. In den meisten Fällen tritt dieses Ereignis aber erst später durch narbige Schrumpfungen oder, postoperativ als paralytischer Ileus auf. Genau die Hälfte unserer Patienten erlebte im Verlauf ihrer Erkrankung einen Darmverschluß. Dieser war bei 32 % inkomplett und wurde bzw. war bei 29 % komplett. Die kumulativ berechnete Wahrscheinlichkeit für das erste Auftreten von Ileuszuständen betrug nach dem ersten Jahr 20 %, nach weiteren

vier Jahren 40 % und nach 10 Jahren 58 %.

Ein Kennzeichen der Crohnschen Erkrankung ist die ausgeprägte Neigung zur Fistelbildung. In der Darmwand entstehende, kleine Abszesse werden Ausgangspunkt der Fisteln zu anderen Darmschlingen und Hohlorganen, der Bauchdecke, dem Beckenboden und anderen Organen. VAN FATTER beobachtete innere, äußere und anorektale Fisteln bei 64 % der Patienten (97). CROHN gibt eine Häufigkeit von 42 % an (zit. bei 12). Wir sahen in unserem eigenen Krankengut Fisteln bei 53,7 %. Postoperativ kommt es häufig zur Bildung von subkutanen Bauchdeckenabszessen und schließlich zu enterokutanen Fisteln. Sie traten bei 45,9 % unserer operierten Crohn-Kranken auf. Bei 14,9 kam es postoperativ nur zu Bauchdeckenabszessen. Innere Fisteln zeigten sich bei 21,2 % unserer Patienten. Die Fistelgänge nahmen meist ihren Ausgang vom Ileum und führten zu benachbarten Darmschlingen oder in das Retroperitoneum. Je eine Fistelung von der Vagina, der Blase und einem Ureter endeten blind in der Bauchhöhle, eine Ureterfistel lief nach außen. In einem Fall gelang bei der Operation der Nachweis einer Caecumfistel zum rechten Ovar und eines ausgedehnten Fistelgangsystems über dem Blasendach, der Excavatio vesico-uterina, dem Uterus bis hin zum Sigma. Anale Läsionen beobachteten wir bei 31,2 % unserer Patienten. Dabei machten Analfisteln 28,7 %, Analfissuren 12,5 % und perianale Abszesse 16,2 % aus. MORSON sah in seinem Krankengut mit Morbus Crohn fast 50 % mit analen Veränderungen (90); Analfisteln können allen gastro-intestinalen Beschwerden jahrelang vorausgehen (119). Eine unserer Patientinnen klagte vier Jahre nach dem Auftreten multipler Analfisteln erstmals über Diarrhoen und Bauchschmerzen. Die Wahrscheinlichkeit für das erste Auftreten anorektaler Fisteln betrug am Ende des ersten Jahres 6,3 %, nach fünf Jahren 19 % und nach 10 Jahren 31 %.

Als weitere lokale Komplikation kam es bei 25 % der Kranken zu Bauchfellentzündungen. Erstaunlich noch ist die Zahl der Darmoperationen mit 10 %. Sie traten zu- meist postoperativ in Anastomosennähe auf. In drei Fällen

sahen wir jedoch auch freie Spontanperforationen des Ileums. Diese Komplikation der Enteritis regionalis ist nach Mitteilungen der Weltliteratur selten. CROHN erklärte 1957, er habe sie noch nie gesehen (zit. bei 2). 1968 stellten KYLE et al. die bis dahin veröffentlichten 91 Fälle zusammen und fügten ihnen noch vier eigene hinzu (70). Eine andere, noch seltenere lokale Komplikation ist die maligne Entartung bei Morbus Crohn. In unserem Krankengut fand sich kein Karzinom. Bislang sind nur 19 Dünndarmkarzinome bei Enteritis regionalis beobachtet worden (34). JONES sah bei 189 Patienten mit Morbus Crohn des Dickdarms zweimal maligne Gewebsbildungen (62). Möglicherweise ist die Ca-Inzidenz bei der Colitis regionalis also höher als bei dem Befall des Dünndarms. Je einmal trat bei unseren Patienten ein toxisches Megacolon bzw. eine profuse Darmblutung auf. Beides sind bekannte Komplikationen der Colitis ulcerosa und wurden bisher in Zusammenhang mit Morbus Crohn ziemlich selten beschrieben (71, 103).

Tab. 22: Lokale Komplikationen

Komplikationen	Patientenzahl	Prozentsatz
Ileuszustände	40	50,0
Peritonitis	20	25,0
Fisteln und Abszesse	47	58,7
Bauchdeckenfisteln	36	45,0
Analfisteln und-	26	32,5
Fissuren		
Innere Fisteln	17	21,2
Fadenfisteln	8	10,0
Perianalabszesse	13	16,2
Bauchdeckenabszesse	11	13,7
Intraabdominale	10	12,5
Abszesse		
Darmperforation	8	10,0
Spontan	3	3,7
Postoperativ	5	6,2
Darmblutung	1	1,2
Toxisches Megacolon	1	1,2

Systemische Komplikationen: Bei 36,2 % unserer Patienten lagen Zeichen einer mehr oder minder ausgeprägten Malabsorption vor. Meist sind sie Folge einer ausgedehnten Resektion, aber auch schon vor irgendeiner Operation können sie stark in Erscheinung treten. Schwere Folgen hat besonders eine mangelnde Vitamin B₁₂- Aufnahme, die allmählich zur Bildung einer Megaloblastenanämie führt. Diese tritt oft erst nach sechs bis acht Jahren zutage, da der Vitamin B₁₂- Speicher der Leber lange Zeit in der Lage ist den Bedarf zu decken (105). Bei 23,7 % unserer Kranken zeigte der pathologische Ausfall des Schillingtests eine Vitamin B₁₂-Malabsorption an. Normo-,hyper- und hypochrome Anämien fanden wir in 70 % unserer Fälle. Im ersten Krankheitsjahr traten sie mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 24 %, nach fünf Jahren von 58 % und nach 10 Jahren von 67 % erstmals auf. Sie können verursacht werden durch den schon erwähnten Vitamin B₁₂-Mangel, durch chronische Entzündung oder durch Eisen-

mangel infolge intestinalen Blutverlusts.

Nephropathien sahen wir bei 22,5 % der Patienten. Immerhin 12,5 % der Fälle hatten eine Nephrolithiasis, 5 % eine Nephrose infolge Harnrückstau oder Cholämie. Fünf Patienten litten an Pyelonephritis. Je einmal sahen wir eine Nierenamyloidose und eine Durchwanderungsnephritis. Außerdem traten bei sieben Fällen Cystitiden auf. VANTRAPPEN sah Blasenentzündungen bei 9 % und Nierensteine bei 7 % seiner Patienten (119). Nierensteine treten nach Colektomie und Ileostomie, aber auch nach partieller Colektomie gehäuft auf (105). Tatsächlich waren bei fünf unserer zehn Patienten mit Nephrolithiasis vorher Hemicolektomien durchgeführt worden. Als Ursache der Konkrementbildung wird der gesteigerte enterale Flüssigkeitsverlust diskutiert.

Cholelithiasis trat bei sieben Fällen, also 8,7 % auf. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung des terminalen Ileums und der Cholelithiasis ist denkbar (50). Diese Vermutung wird durch neueste Befunde von VLAHCEVIC et al. gestützt, die bei Patienten mit Cholelithiasis eine Verminderung des Gallensäurenpoools fanden (120). 7,5 % unserer Fälle wiesen eine Leberepithelverfettung auf. Hepatitiden traten bei 6,2 % der Kranken postoperativ auf, sodaß es sich um Transfusionshepatitiden handeln dürfte. Ein Patient verstarb im Coma hepaticum, wobei sich histologisch eine akute Leberdystrophie ergab. Bei vier Kranken zeigten sich Pankreasaffektionen. Gastro-duodenale Funktionsstörungen lagen in 35 % der Fälle vor. Bei zehn Patienten sahen wir eine Gastritis und bei je vier Kranken Magen- bzw. Duodenalulcera. Temporäre Sub-, Hyper- oder Anacidität des Magensaftes kam 18 mal (22,5 %) vor. Thrombosen beobachteten wir bei vier Patienten (5 %), Herzerkrankungen bei 21,2 % unserer Fälle und spondylotische Veränderungen der Wirbelsäule in sechs Fällen (7,5 %). Bei 25 % der Patienten lagen rheumatoide Beschwerden der Gelenke vor. Nach Angaben der Kranken waren vor allem die großen Gelenke betroffen. Leider ließen sich katamnestisch die Arthritiden nicht immer von degenerativen Gelenkveränderungen trennen. Eine ge-

häufte Koinzidenz von Arthritiden und Morbus Crohn steht jedoch außer Zweifel. Wie man sich den Zusammenhang zwischen beiden vorzustellen hat, ist bisher noch unklar (122). STELZNER beobachtete, daß schon wenige Stunden nach Resektion von erkranktem Darm arthritische Beschwerden abgeklungen sein können (112). Hauterkrankungen waren bei 28,7 % unserer Patienten zu finden. 6 Kranke klagten über Alopezie, 4 über Ekzeme und 6 über Akne. In 6 Fällen (7,5 %) sahen wir Augenerkrankungen. Die Frage einer Wachstumsstörung bei Kindern, die an Enteritis regionalis erkrankt sind, wurde von WINKELMAN diskutiert. Er berichtete über acht derartige Fälle. Bei zwei Patienten kam es nach Operation zur Normalisierung des Wachstums. Wir sahen in unserem Krankengut einen 15 jährigen Jungen, der deutlich im Wachstum zurückgeblieben war (125).

Über den Verlauf der Erkrankung in und nach der Schwangerschaft liegen uns folgende Aussagen unserer Patientinnen vor: Bei einer Patientin kam es 6 Wochen nach Entbindung des dritten Kindes zum akuten Krankheitsbeginn. Eine andere klagte seit der Entbindung über allgemeines Krankheitsgefühl. Ausgesprochene gastrointestinale Beschwerden setzten jedoch erst 6 Jahre später ein. Eine Patientin hatte während zweier Schwangerschaften abgesehen von hauptsächlich keine Beschwerden. Nur eine Frau berichtete über eine wesentliche Verschlimmerung des Krankheitsprozesses während der Gravidität. Es kam zur Frühgeburt und das Kind verstarb kurz darauf. WINKELMAN berichtet von drei Patientinnen, die vier normale Schwangerschaften durchmachten. Bei allen verschwanden die Krankheitssymptome während der Gravidität und traten nach der Entbindung wieder auf. Eine vierte Patientin hatte einen Abort (125). CROHN beobachtete bei 84 Schwangerschaften einen ungünstigen Einfluß auf die Erkrankung wenn zur Zeit der Konzeption die Ileitis aktiv war. Post partum entwickelten sich häufig Exazerbationen. Bei Auftreten der Neuerkrankung während der Schwangerschaft kam es stets zu Aborten oder Frühgeburten (zit. bei 12). Ziemlich gleichlautend sind die Aussagen von BARTEL-

HEIMER et al. über den Zusammenhang von Colitis ulcerosa und Schwangerschaft. Die Erklärung, die er für die hohe Rückfallquote im Puerperium gibt, ist auch für die Crohnsche Krankheit wahrscheinlich. Mit dem Anstieg des Plasma-Cortison-Spiegels im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel sinkt die Rückfallquote, während sie mit dem plötzlichen Abfall des Cortisonspiegels nach der Entbindung wieder ansteigt (11).

Tab. 23: Systemische Komplikationen

Komplikationen	Patientenzahl	Prozentsatz
Anämien	56	70,0
Malabsorption	29	36,2
Hauterkrankungen	23	28,7
Arthropathien	20	25,0
Nephropathien	18	22,5
Hepatopathien	11	13,7
Cholelithiasis	7	8,7
Augenerkrankungen	6	7,5
Transfusionshepatitis	5	6,2
Thrombosen	4	5,0

Ätiologische Gesichtspunkte: Die Kenntnisse über die Ätiologie der Enteritis regionalis sind noch immer recht gering und die Theorien widersprüchlich. Auf die Rolle genetischer Faktoren wurde oben schon eingegangen. Aufgrund unserer Unterlagen ist es uns möglich zwei weitere, viel diskutierte Möglichkeiten kurz zu behandeln. Hinsichtlich einer allergischen Ätiologie ist interessant, daß 25 % unserer Kranken sich als Allergiker bezeichneten. In zehn Fällen bestanden nachgewiesene Überempfindlichkeiten gegen Perabrodil, Penicillin, Novalgin, Pflaster, Azulfidine, Salicylate, Jod und Cortisonpräparate. Fünf Patienten klagten über Heuschnupfen.

Psychovegetative Störungen wurden bei 29 Patienten,

also 36,2 % aller Fälle gefunden. Meist lag eine allgemeine vegetative Dystonie und psychische Labilität vor. Weitere Befunde waren asthmatische Bronchitis, Psychasthenie, psychosomatisch bedingte Organneurosen und eine Psychose im Involutionsalter. In der Literatur besteht wenig Einigkeit über die Bedeutung psychischer Faktoren für die Ätiologie von Morbus Crohn. FELDMAN et al. unterzogen 1967 19 Patienten mit regionaler Ileitis einer psychiatrischen Untersuchung und konnten keine Anhaltspunkte für die ätiologische Wirksamkeit psychosomatischer Faktoren finden (36). FORD et al. untersuchten 17 psychisch alterierte Crohn-Patienten und beobachteten einen deutlichen Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Beginn bzw. Exazerbation der Krankheit. Nach ihrer Meinung kann vielen Patienten mit Enteritis regionalis durch psychotherapeutische Behandlung geholfen werden (38). Dies beweist auch PARFITT's Veröffentlichung, der einen 29 jährigen Crohn-Patienten 16 Monate lang psychotherapeutisch behandelte und eine entscheidende Rückbildung der Krankheitssymptome erreichte (96). Es ist von Interesse, daß 53 % von FORD's Patienten eine allergische Disposition zeigten. Man kann dies als Hinweis ansehen, daß die Ätiologie der Enteritis regionalis ein komplexes Gebilde darstellt (38).

V. Zusammenfassung.

Von 1956 - 1970 wurden in der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg 80 Patienten mit Morbus Crohn behandelt. Unter Verwertung der Untersuchungsergebnisse dieser Patienten haben wir versucht Erkenntnisse über Verlauf und Prognose der Enteritis regionalis zu gewinnen. Die Erkrankung tritt bevorzugt zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr auf. In den letzten Jahren beobachten wir eine auffällige Häufigkeitszunahme. Der Beginn kann akut oder primär chronisch sein und manifestiert sich am häufigsten mit abdominellen Schmerzen, Diarrhoen und Gewichtsverlust. Nach zehn Jahren hatten 93 % der Patienten mindestens eine Operation hinter sich. Unsere Verlaufsbeobachtungen basieren einmal auf der Zuordnung der Krankheitsjahre in Attacken - bzw. Remissionsjahre, zum anderen auf der Rezidivquote nach Resektion. Die Rezidivquote und die Zahl der Zweitresektion liegen bei uns außerordentlich hoch. Möglicherweise beruht dies auf der Zusammensetzung unseres Krankengutes. Je weiter oral die pathologischen Darmveränderungen liegen, desto benigner scheint der Krankheitsverlauf zu sein. Von hoher Bedeutung ist auch das Alter des Morbus Crohn-Kranken. Je jünger er ist, umso ungünstiger muß die Prognose beurteilt werden. Allerdings zeigt auch die Altersgruppe zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr eine heftigere Verlaufsform. Bei den männlichen Patienten unseres Krankengutes wird der Verlauf mehr von Rezidiven geprägt als bei den Frauen. Die Dauer der präoperativen Beschwerden scheint ohne Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu sein. Die Anzahl der Attackenjahre nimmt im Laufe der Krankheit zunehmend ab, ohne jedoch den Nullwert zu erreichen. Hierfür sind die Spätkomplikationen verantwortlich. Ileuszustände, Fistel, Malabsorption und Anämie sind am häufigsten vertreten. Tritt das postoperative Rezidiv später als zwei Jahre nach der Operation auf, so nimmt es meist einen mildereren Ver-

lauf, und die Prognose ist durchaus günstig. Für einen kleinen Teil der Patienten wird die Krankheit allerdings zum Lebensschicksal. Die Sterbewahrscheinlichkeit Morbus Crohn-Kranker liegt fünfmal höher als die der Normalbürger.

VI. Literaturverzeichnis:

- (1) Acheson, E.D.: On the mortality ascribed to regional enteritis. J.chron.Dis. 10(1959), 481.
- (2) Alavi, I.A., Printen, K., F.Steigmann: Free perforation in chronic regional enteritis. Amer.J.digest. Dis. 6(1969), 420.
- (3) Almy, Th.P., P.Sherlock: Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterology 51 (1966), 757.
- (4) Andreassen, M.: Differential diagnosis of ulcerative colitis. Inflammation in Gut, Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (5) Atwell, J.D., H.L.Duthie, J.C.Goligher: The outcome of Crohn's disease. Brit.J.Surg. 52 (1966), 966.
- (6) Armitage, G., M.Wilson: Crohn's disease. A Survey of the literature and a report of 34 cases. Brit.J.Surg. 38(1950), 182.
- (7) Babb, R.R., J.H.Kieraldo, F.G.Vescia: Acute perforation of the colon in Crohn's disease. Amer.J.digest. Dis. 6 (1970), 573.
- (8) Banks, B.M., L.Zetzel, H.S.Richter: Morbidity and mortality in regional enteritis. Amer.J.digest.Dis. 6 (1969), 369.
- (9) Barber, K.W., J.M.Waugh, O.H.Beahrs, W.G.Sauer: Indications for and the results of the surgical treatment of regional enteritis. Ann.Surg. 156 (1962), 472.
- (10) Barber, K.W., J.M.Waugh, W.G.Sauer: Surgical treatment of complication of regional enteritis. Arch.Surg. 86 (1963), 442.
- (11) Bartelheimer, H., K.Müller-Wieland: Die Verschiedenartigkeit der Colitis. Dtsch.med.J. 17 (1966), 277.
- (12) Berning, H., W.Selberg, K.G.Thiele: Die Ileitis regionalis. Beiträge zur praktischen Medizin 46 (1964), Enke, Stuttgart.
- (13) Brahme, F., A.Wenckert: Spread of lesions in Crohn's disease of the colon. Gut 11 (1970), 576.
- (14) Burman, J.H., J.A.Williams, H.Thompson, W.T.Cooke: The effect of diversion of intestinal contents on the progress

- of Crohn's disease of the large bowel. Gut. 10 (1969), 1054.
- (15) Buse, H., H. Emmermann: Enteritis regionalis. Differential-diagnostische Aspekte und operativtechnische Probleme. Der Chirurg 39 (1968), 452.
- (16) Busscher, G., de: Etude radiologique du grele au cours de diverses affections. Acta gastro-entr. belg. 13 (1950), 295.
- (17) Capek, V., Z. Maratka: Roentgenology of segmental colitis. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (18) Classen, M., R. Fischer: Die Ileitis terminalis (Enteritis regionalis Crohn) in der Praxis. Der Landarzt 41 (1965), 505.
- (19) Classen, M., H. Koch, L. Demling: Duodenitis, Significance and frequency. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (20) Colcock, B.P.,: Surgical treatment of regional enteritis. Amer. J. Surg. 114 (1967), 398.
- (21) Colcock, B.P., J. H. Vansant: Surgical treatment of regional enteritis. The New England Journal of Medicine. 262 (1960), 435.
- (22) Cole, T.P., S.W.B. Ewen, J. Kyle: Gross rectal involvement in Crohn's disease. Vortrag in Nürnberg, 1968.
- (23) Cooke, W.T., B.N. Brooke: Non specific enterocolitis. Quart. J. Med. 24 (1955).
- (24) Courty, M.L.: La maladie de Crohn. Ileite terminale ou regionale. Journal de Chirurgie 80 (1960), 425.
- (25) Crohn, B.B.: Granulomatous disease of the small and large bowel. A historical survey. Gastroenterology 52 (1967), 767.
- (26) Crohn, B.B.: Segmental (Granulomatous) colitis. A historical survey. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (27) Crohn, B.B., H. Yarnis: Regional ileitis. (Grune & Stratton, New York, 1958).
- (28) Daffner, J.E., Ch. H. Brown: Regional enteritis, Ann. intern. Med. 49 (1958), 580.
- (29) Demling, L.: Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms. Langenbecks Arch. klin. Chir. 319 (1967), 326.
- (30) Dyer, N.H., P.L. Cook, R.A. Kemp Harper: Oesophageal stricture associated with Crohn's disease. Gut 10 (1969), 549.

- (31) Dyer, N.H., A.M. Dawson: Diagnosis of Crohn's disease. A continuing source of error. Brit. med. J. i (1970), 735.
- (32) Dyer, N.H., A.G. Stansfeld, A.M. Dawson: The value of rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 5 (1970), 491.
- (33) Ettinger, A.: Focal granulomatous colitis. Gastroenterology 58 (1970), 189.
- (34) Farmer, R.G., W.A. Hawk, R.B. Turnbull: Carcinoma associated with regional enteritis. Amer. J. digest. Dis. 15 (1970), 375.
- (35) Farmer, R.G., W.A. Hawk, R.B. Turnbull: The clinical differentiation of transmural (regional) colitis from chronic ulcerative colitis. Inflammation in Gut. Bibliotheca gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (36) Feldmann, F., D. Cantor, S. Soll, W. Bachrach: Psychiatric study of a consecutive series of 19 patients with regional ileitis. Brit. med. J. iv (1967), 711.
- (37) Fielding, J.F., W.T. Cooke: Corticosteroids (including ACTH) in Crohn's disease. Gut 10 (1969), 1054.
- (38) Ford, Ch. V., G.A. Gloor, P. Castelnovo-Tedesco: A psychiatric study of patients with regional enteritis. Jama 208 (1969), 311.
- (39) Gjone, E., O.M. Orning, J. Myren: Crohn's disease in Norway. 1956-63. Gut 7 (1966), 372.
- (40) Goldberg, D.: A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine. Gut 11 (1970), 459.
- (41) Goldstein, M.J., K. Nasr, H.C. Singer, J.G.D. Anderson, J.B. Kirsner: Osteomyelitis complicating regional enteritis. Gut 10 (1969), 264.
- (42) Grözinger, K.H., W. Wenz, J. Krupka: Ileitis terminalis und Colitis ulcerosa. Münch. med. Wschr. 12 (1967), 649.
- (43) Gross, Ph.: Enteritis regionalis. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 303 (1963), 547.
- (44) Gudmand-Hoyer, E., S. Jarnum: Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 11 (1970), 338.
- (45) Gump, F., M. Lepore: Prognosis in acute and chronic regional enteritis. Gastroenterology 39 (1960), 694.

- (46) Hasa, J., P. Buzek, L. Bartak: K problematice regionalního zánětu střeva (Crohnovy nemoci). *Cs. Gastroent. Vyz.* 22 (1968), 519. Referat in *Dtsch. med. Wschr.* 94 (1969), 24.
- (47) Hawk, W., R. B. Turnbull: Primary ulcerative disease of the colon. *Gastroenterology* 51 (1966), 802.
- (48) Head, L. H., J. W. Heaton, R. M. Kivel: Absorption of water and electrolytes in Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 56 (1969), 571.
- (49) Heaton, K. W., A. E. Read: Association of gallstones with disorders of the terminal ileum. *Gut* 10 (1969), 414.
- (50) Heaton, K. W., A. E. Read: Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism. *Brit. med. J.* 111 (1969), 494.
- (51) Heerden, J. A. van, R. M. Sigler, H. B. Lynn: Regional enteritis. *Mayo Clin. Proc.* 42 (1967), 100.
- (52) Henning, N.: Klinik der Ileitis regionalis. *Gastroenterologica* 95 (1961), 258.
- (53) Hertzberg, J. N., J. Myren, L. S. Semb: Regional enterocolitis (Crohn's disease). Absorption studies after surgical treatment. *Scand. J. Gastroent.* 4 (1969), 569.
- (54) Hill, A. B.: Principles of medical statistics. The Lancet Limited (London, 1966), 220.
- (55) Hirsch, F., M. de Schreyer, A. Dony, C. de Witte, A. Leempoel: Maladie de Crohn du colon. A propos de trois observations. *Acta gastro-ent. belg.* 31 (1968), 502.
- (56) Hislop, I. G., A. Kerr Grant: Genetic tendency in Crohn's disease. *Gut* 10 (1969), 994.
- (57) Jackson, B. B.: Chronic regional enteritis. *Ann. Surg.* 148 (1958), 81.
- (58) Janowitz, H. D., A. E. Lindner, R. H. Marshak: Granulomatous colitis. *Jama* 191 (1965), 825.
- (59) Janowitz, H. D., D. H. Present: Granulomatous colitis - pathogenetic concepts. *Gastroenterology* 51 (1966), 778.
- (60) Johnson, O. A., D. W. Hoskins, J. Todd, B. Thorbjarnarson: Crohn's Disease of the stomach. *Gastroenterology* 40 (1966), 571.
- (61) Jones, F. A.: Crohn's disease of the colon. Inflammation in Gut. *Bibliotheca Gastroenterologica* 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).

- (62) Jones, J.H.: Colonic cancer and Crohn's disease. Gut 10 (1969), 651.
- (63) Jones, J.H., J.E. Lennard-Jones, A.C. Young: Reversibility of radiological appearances during clinical improvement in colonic Crohn's disease. Gut 10 (1969), 738.
- (64) Jones Williams, W.: The laboratory diagnosis of Crohn's syndrome. Proceedings of the Royal society of Medicine 10 (1963), 490.
- (65) Jones Williams, W.: Histology of Crohn's syndrome. Gut 5 (1964), 510.
- (66) Korelitz, B.J.: Clinical course, late results and pathological nature of inflammatory disease of the colon initially sparing the rectum. Gut 8 (1967), 281.
- (67) Kühn, H.A., F. Eisenreich: Therapie der Enteritis regionalis. Dtsch. med. Wschr. 28 (1968), 1369.
- (68) Kühn, H.A., E. Nägele: Enteritis regionalis Crohn und ihre Differentialdiagnose. Symposium an den Universitätskliniken Gießen. Med. Klin. 65 (1970), 131.
- (69) Kümmerle, F., J. Schier: Enteritis regionalis und Proctocolitis. Der Chirurg 39 (1968), 437.
- (70) Kyle, J., T. Caridis, T. Duncan, S.W.B. Ewen: Free perforation in regional enteritis. Amer. J. digest. Dis. 13 (1968), 275.
- (71) Law, D.H.: Regional enteritis. Gastroenterology 56 (1969), 1086.
- (72) Lennard-Jones, J.E., G.A. Stadler: Prognosis after resection of chronic regional ileitis. Gut 8 (1967), 332.
- (73) Lewin, K., J.D. Swales: Granulomatous colitis and atypical ulcerative colitis. Gastroenterology 50 (1966), 211.
- (74) Lockhart-Mummery, H.E., B.C. Morson: Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1 (1960), 87.
- (75) Lockhart-Mummery, H.E., B.C. Morson: Crohn's disease of the large intestine. Gut 5 (1964), 493.
- (76) Lunderquist, A., An. Lunderquist, H. Knutsson: Angiography in Crohn's disease of the small bowel and colon. The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine 101 (1967), 338.
- (78) Maranta, E., E. Hafter: Zur röntgenologischen Differentialdiagnose der terminalen Ileitis. Schweiz. med. Wschr. 20 (1962), 612.

- (79) Maratka, Z., D. Kubernatova, J. Kudrmann, V. Capek:
Colitis regionalis, Crohnova choroba tracrniku.
Cas.lek.ces.lo7 (1968), 1473. Referat in Zeitschrift
f.Gastroenterologie 6 (1969), 500.
- (80) Maratka, Z., J. Kudrmann: Questionable and controversial
cases of regional colitis. Inflammation in Gut.
Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/
München/New York 1970).
- (81) Maratka, Z., J. Kudrmann: Segmental colitis, concept
and classification. Inflammation in Gut. Bibliotheca
Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York
1970).
- (82) Marshak, R.H., A.E. Lindner, H.D. Janowitz: Granulomatous
ileocolitis. Gut. 7 (1966), 258.
- (83) Mauer, I., R. Levitan: Regional enteritis and coliac
artery stenosis with negative small bowel studies.
Digestion 3 (1970), 105.
- (84) Mendeloff, A.J., Monk, M., Ch. J. Siegel, A. Lilienfeld:
Some epidemiological features of ulcerative colitis
and regional enteritis. Gastroenterology 51 (1966), 748.
- (85) Mörl, F.-K.: Zur chirurgischen Behandlung der Ileitis
terminalis. Bruns Beitr. klin. Chir. 213 (1966), 285.
- (86) Mogadam, M., R. J. Priest: Necrotizing enteritis in
Crohn's disease of the small bowel. Gastroenterology
56 (1969) 337.
- (87) Monk, M., A. Mendeloff, Ch. Siegel, A. Lilienfeld: An
epidemiological study of ulcerative colitis and
regional enteritis among adults in Baltimore.
Gastroenterology 53 (1967), 198.
- (88) Monk, M., A. I. Mendeloff, Ch. I. Siegel, A. Lilienfeld:
An epidemiological study of ulcerative colitis and
regional enteritis among adults in Baltimore (II).
Gastroenterology 56 (1969), 847.
- (89) Morowitz, D. D., G. E. Block, J. B. Kirsner: Adenocarcinom
of the ileum complicating chronic regional enteritis.
Gastroenterology 55 (1968), 397.
- (90) Morson, B. C., D. M. Oxon: Anal lesions in Crohn's disease.
The Lancet 2 (1959), 1122.

- (91) Mountain, J.C.: Cutaneous ulceration in Crohn's disease. Gut. 11 (1970), 18.
- (92) Nasr, K., D.A. Morowitz, J.G.D. Anderson, J.B. Kirsner: Free perforation in regional enteritis. Gut 10 (1969), 206.
- (93) Neumann, H.W., M.B. Dockerty: Pathology of regional (segmental) colitis. Surg. Gynec. & Obst. 99 (1954), 572.
- (94) Nissen, R.: Chirurgie der Ileitis terminalis und des Dünndarmcarcinoids. Gastroenterologia 95 (1961), 281.
- (95) Norlen, B.J., U. Krause, L. Bergman: An epidemiological study of Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 5 (1970), 385.
- (96) Parfitt, H.L.: Psychiatric aspects of regional enteritis. Canad. Med. Ass. J. 97 (1967), 807.
- (97) Patter, W.N. van, J.A. Barges, M.B. Dockerty, W.H. Feldman, Ch. W. Mayr, J.M. Waugh: Regional enteritis. Gastroenterology 26 (1954), 347.
- (98) Pollock, A.V.: Crohn's disease. Brit. J. Surg. 46 (1958), 193.
- (99) Quandalle, P.: Ileites regionales. Lille Medical 11 (1966), 1143.
- (100) Rappaport, H.F.H. Bourgoyne, H.F. Smetana: Pathology of regional enteritis. Mil. Surgeon 109 (1951), 463.
- (101) Reifferscheid, M., E. Wolfram: Resektion oder Umgehungsanastomose bei der Enteritis regionalis. Der Chirurg 33 (1962), 164.
- (102) Rubin, S., R. Lambie, J. Chapman: Regional ileitis in childhood. Amer. J. Dis. Child. 114 (1967), 106.
- (103) Schachter, H., M.J. Goldstein, J.B. Kirsner: Toxic dilation complicating Crohn's disease of the colon. Gastroenterology 53 (1967), 136.
- (104) Schofield, Ph. F.: The natural history and treatment of Crohn's disease. Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 36 (1965), 258.
- (105) Schofield, Ph. F.: Some aspects of Crohn's disease. (Manchester, 1967), 262.
- (106) Schofield, Ph. F.: The diagnosis of Crohn's disease of the colon. Brit. J. Surg. 54 (1967), 307.

- (107) Selgrad, P., Elbers, C., G. Gehrman: Symptomatische hämolyrische Anämie bei Ileocolitis Crohn. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1675.
- (108) Sell, G.: Erfahrungen mit der Enteritis regionalis. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 311 (1965), 221.
- (109) Sewell, J. H.: Acute perforation of the small intestine in regional enteritis. Amer. J. Gastroent. 47 (1967), 148.
- (110) Söltoft, J.: Immunoglobulin-containing cells in normal jejunal mucosa and in ulcerative colitis enteritis. Scand. J. Gastroent. 4 (1969), 353.
- (111) Stahlgren, Le Roy H., L. K. Ferguson: The results of surgical treatment of chronic regional enteritis. JAMA 18 (1961), 986.
- (112) Stelzner, F.: Chirurgische Erfahrungen bei der Enteritis regionalis Crohn, besonders am Colon. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 286.
- (113) Stelzner, F.: Die Enteritis regionalis. Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962), 282.
- (114) Strohmenger, P., E. Mörl: Komplizierte Verläufe der Ileitis regionalis. Zentralblatt für Chirurgie 91 (1966), 1777.
- (115) Todd, J. P.: Crohn's disease of the rectum and anus. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (116) Todd, J. P.: The surgical management of Crohn's disease affecting the large intestine. Inflammation in Gut. Bibliotheca Gastroenterologica 9 (Karger, Basel/München/New York 1970).
- (117) Trebbin, H.: Ileitis terminalis. Med. Klin. 42 (1966), 1658.
- (118) Turina, M., M. Schamaun, W. Waldvogel: Crohnsche Krankheit des Ösophagus. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 2097.
- (119) Vantrappen, M. M. G., E. Lens, J. Vandenbroucke, P. Bodart, Ch. Dive: Etude clinique de l'ileo-colite de Crohn. Archives Francaises des Maladies de l'Appareil Digestif 55 (1966), 1129.
- (120) Vlahcevic, Z. R., C. Cooper Bell, I. Buhac, J. T. Farrar, L. Swell: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. Gastroenterology 59 (1970), 165.

- (121) Vogt-Moykopf, I., M. Wanke: Morbus Crohn des terminalen Ösophagus. Z. Gastroenterologie 8 (1970), 163.
- (122) Wagner, A.: Arthralgien und Ileosakralarthritis bei Enteritis regionalis. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 13.
- (123) Watts, J. Mck., F. T. de Dombal, G. Watkinson, J. C. Goligher: Long-term prognosis of ulcerative colitis. Brit. med. J. 1 (1966), 1447.
- (124) Widmaier, F., K. Heinkel: Enteritis regionalis (Morbus Crohn). Z. Gastroenterologie 7 (1969), 174.
- (125) Winkelman, El.: Regional enteritis in adolescence. Pediat. Clin. N. Amer. 14 (1967), 141.
- (126) Wyatt, A. P.: Regional enteritis leading to carcinoma of the small bowel. Gut. 10 (1969), 924.
- (127) Yamase, K., K. Masuda, S. Shimada: Regional enteritis in Japan. A review of 548 cases. International Surgery 47 (1967), 497.
- (128) Yarnis, H., B. B. Crohn: Segmental (ulcerative) colitis. Gastroenterology 38 (1960), 721.

Lebenslauf

Am 28. November 1946 wurde ich in Weiden in der Oberpfalz als Sohn des Oberstudiendirektors Herbert Zeitler und seiner Ehefrau Hermine, geb. Dechant, geboren.

Im September 1953 trat ich in die Volksschule in Weiden ein, die ich 4 Jahre besuchte. Von 1957 bis 1966 war ich Schüler im mathematisch-naturwissenschaftlichen Kepler-Gymnasium in Weiden, an dem ich im Juni 1966 die Reifeprüfung bestand. An der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg immatrikulierte ich mich als Student der Medizin im Herbst 1966. Am 27. Juli 1967 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 3. März 1969 die Ärztliche Vorprüfung ab. Den Abschluß meines Studiums bildet das Medizinische Staatsexamen am 2.8.1972

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990